



PCT

WELTORGANISATI  
Int'INTERNATIONALE ANMELDUNG VER  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT

WO 9602249A1

(51) Internationale Patentklassifikation<sup>6</sup>:

A61K 31/435, 31/44, 31/445

A1

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 96/02249

(43) Internationales  
Veröffentlichungsdatum:

1. Februar 1996 (01.02.96)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/EP95/02783

(22) Internationales Anmeldedatum:

14. Juli 1995 (14.07.95)

(30) Prioritätsdaten:

P 44 25 145.9

15. Juli 1994 (15.07.94)

DE

(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR,  
MX, NO, RU, SI, US, europäisches Patent (AT, BE, CH,  
DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASF AK-  
TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen  
(DE).

(72) Erfinder; und

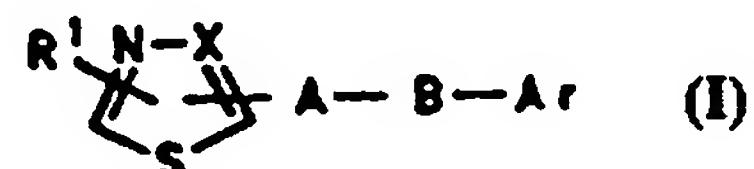
(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): HELLENDAL, Beate  
[DE/DE]; Sebastian-Kneipp-Strasse 17, D-67105 Schiffer-  
stadt (DE). LANSKY, Annegret [DE/DE]; Am Dautenberg  
21, D-64297 Darmstadt (DE). RENDENBACH-MÜLLER,  
Beatrice [DE/DE]; Portugieserweg 13, D-67435 Neustadt  
(DE). BACH, Alfred [DE/DE]; Neckarbaum 28, D-69123  
Heidelberg (DE). UNGER, Liliane [DE/DE]; Wollstrasse  
129, D-67065 Ludwigshafen (DE). TESCHENDORF, Hans-  
Jürgen [DE/DE]; Georg-Nuß-Strasse 5, D-67373 Duden-  
hofen (DE). WICKE, Karsten [DE/DE]; Ziegeleistrasse 113,  
D-67122 Altrip (DE).(74) Anwälte: KINZEBACH, Werner usw.; Reitstötter, Kinzebach  
& Partner, Postfach 86 06 49, D-81633 München (DE).

(54) Titel: USE OF THIAZOLE AND THIADIAZOLE COMPOUNDS AS D3 DOPAMINE RECEPTOR LIGANDS

(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON THIAZOL- UND THIADIAZOLVERBINDUNGEN ALS D3 DOPAMINREZEPTORLIGAND

(57) Abstract

The use is disclosed of thiazole and thiadiazole compounds having the formula (I), in which R<sup>1</sup>, A, B and Ar have the meanings given in the description. These compounds have a high affinity to the dopamine D<sub>3</sub> receptor and are therefore useful for treating diseases of the central nervous system.



(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel (I), worin R<sup>1</sup>, A, B, und Ar die in der Beschreibung angegebenen Bedeutungen besitzen. Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und sind daher zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems brauchbar.

### ***LEDIGLICH ZUR INFORMATION***

**Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.**

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen als D3 Dopaminrezeptorligand.

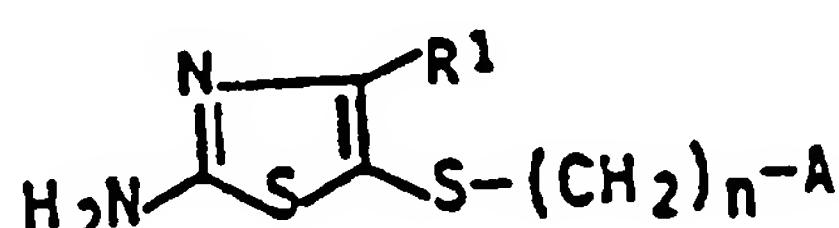
Die Erfindung betrifft die Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen. Die erwähnten Verbindungen besitzen wertvolle therapeutische Eigenschaften und sind zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorliganden ansprechen.

Verbindungen der hier in Rede stehenden Art mit physiologischer Aktivität sind bereits bekannt. So beschreibt die US-A-4,074,049 Aminoalkylthiadiazole, die fungizide und Blutplättchen-aggregationshemmende Wirkung aufweisen. Die JP-A-2 153 276 beschreibt ähnliche Verbindungen, die zur Behandlung von Erkrankungen der Leber Verwendung finden.

In der GB-A-1 053 085 werden Aminoalkylthiadiazole beschrieben, die antitussive, analgetische, antipyretische und hypoglykämische Wirkungen zeigen. In der US-A-3,717,651 sind 5-Mercapto-substituierte Thiazole beschrieben, welche herbizide Eigenschaften besitzen.

Die WO 89/11 476 beschreibt substituierte 2-Aminothiazole als dopaminerige Mittel, die unter anderem zur Behandlung von Psychosen und Erkrankungen des ZNS brauchbar sind.

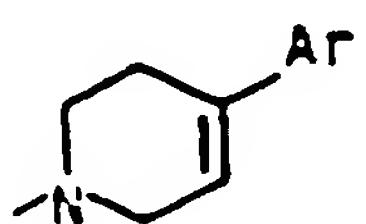
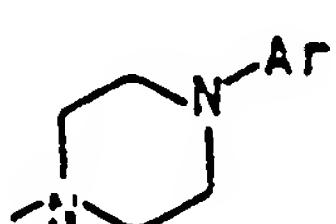
Die WO 92/22 540 beschreibt aminoalkylsubstituierte 5-Mercaptothiazole der Formel:



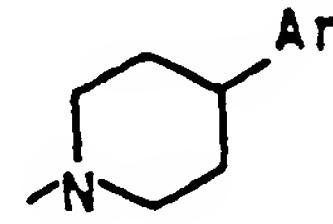
30

worin R<sup>1</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, gegebenenfalls substituiertes Phenyl oder Thienyl steht; n für 2 bis 6 steht; und A für

35



oder



steht, wobei Ar für einen gegebenenfalls einfach durch C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkyl, C<sub>1</sub>-C<sub>5</sub>-Alkoxy, Amino, Halogen, Nitro, Hydroxy, Trifluormethyl oder Cyano substituierten Phenylring, einen Pyridyl-, Pyrimidinyl- oder Thienylrest steht. Diese Verbindungen sind zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, z.B. Parkinsonismus, Schizophrenie, und von Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, brauchbar.

Die WO 92/22 542 beschreibt die entsprechenden 2-Amino-5-mercaptopo-1,3,4-thiadiazolderivate, die ebenfalls zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems und von Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, brauchbar sind.

Die WO 92/22 541 beschreibt entsprechende 2-Amino-1,3,4-thiadiazolderivate, wobei die Alkylenkette nicht über ein Schwefelatom, sondern direkt an den Thiadiazolrest gebunden ist. Auch diese Verbindungen sind zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems und von Erkrankungen, die mit erhöhtem Blutdruck einhergehen, brauchbar.

Die WO 93/21 179 beschreibt 1-Aryl-4-( $\omega$ -amido-1-alkyl und  $\omega$ -imido-1-alkyl)piperazin-Verbindungen. Diese Verbindungen stellen Dopamin-D<sub>2</sub>-Rezeptorantagonisten und 5-HT<sub>1A</sub>-Rezeptoragonisten dar. Sie sind als antipsychotische Mittel, beispielsweise zur Behandlung von Schizophrenie, brauchbar.

Neuronen erhalten ihre Informationen unter anderem über G-Protein-gekoppelte Rezeptoren. Es gibt zahlreiche Substanzen, welche ihre Wirkung über diese Rezeptoren ausüben. Eine davon ist Dopamin.

Es liegen gesicherte Erkenntnisse über die Anwesenheit von Dopamin und dessen physiologische Funktion als Neurotransmitter vor. Auf Dopamin ansprechende Zellen stehen im Zusammenhang mit der Etiologie von Schizophrenie und der Parkinson'schen Krankheit. Die Behandlung dieser und anderer Erkrankungen erfolgt mit Arzneimitteln, die mit den Dopaminrezeptoren in

Wechselwirkung treten.

Bis 1990 waren zwei Subtypen von Dopaminrezeptoren pharmakologisch klar definiert, nämlich die D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren.

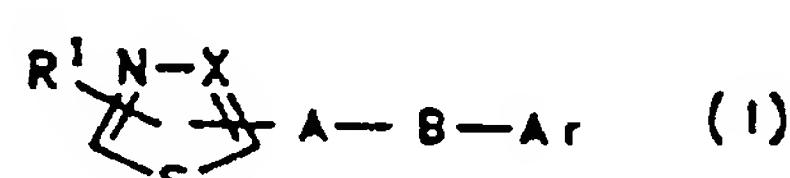
Sokoloff et al., Nature 1990, 347:146-151, hat einen dritten Subtyp gefunden, nämlich die D<sub>3</sub>-Rezeptoren. Sie werden hauptsächlich im limbischen System exprimiert. Strukturell unterscheiden sich die D<sub>3</sub>-Rezeptoren von den D<sub>1</sub>- und D<sub>2</sub>-Rezeptoren in etwa der Hälfte der Aminosäurereste.

Die Wirkung von Neuroleptika wurde im allgemeinen ihrer Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren zugeschrieben. Neuere Rezeptorbindungsstudien haben dies bestätigt. Danach besitzen die meisten Dopaminantagonisten, wie Neuroleptika, hohe Affinität zu den D<sub>2</sub>-Rezeptoren, aber nur geringe Affinität zu den D<sub>3</sub>-Rezeptoren.

Bei den oben beschriebenen Verbindungen des Standes der Technik handelt es sich um solche D<sub>2</sub>-Rezeptoragonisten bzw. -antagonisten.

Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß die erfundungsgemäßen Verbindungen eine hohe Affinität zum Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor und nur geringe Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor aufweisen. Es handelt sich somit um selektive D<sub>3</sub>-Liganden.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel I:

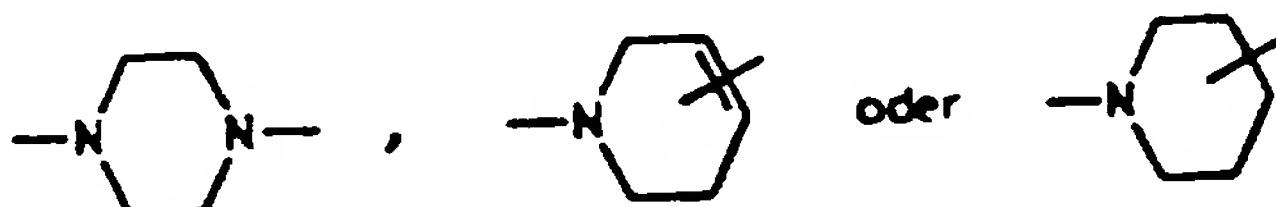


worin

- A für eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO, COO, OCO, und einer Doppel- oder Dreifachbindung,

- für einen Rest der Formel steht:

10



15

- $R^1$  für H, Halogen, CN,  $CO_2R^2$ ,  $NR^2R^3$ ,  $OR^3$ ,  $CF_3$  oder  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

- $R^2$  für H,  $C_1-C_8$ -Alkyl, das gegebenenfalls durch OH,  $OC_1-C_8$ -Alkyl oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl- $C_1-C_8$ -alkyl steht;

25

- $R^3$  die für  $R^2$  angegebenen Bedeutungen besitzt oder für  $COR^2$  oder  $CO_2R^2$  steht;

30

- x für N oder CR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy substituiert ist, steht;

35

- Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, OR<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinyl, Halogen, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>,

SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, SR<sup>2</sup>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub> oder CF<sub>3</sub> und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

sowie der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

Bei den erfindungsgemäß zur Anwendung kommenden Verbindungen handelt es sich um selektive Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptor-Liganden, die regioselektiv im limbischen System angreifen und aufgrund ihrer geringen Affinität zum D<sub>2</sub>-Rezeptor nebenwirkungsärmer als klassische Neuroleptika sind. Die Verbindungen sind daher zur Behandlung von Erkrankungen brauchbar, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen, z.B. zur Behandlung von Erkrankungen des zentralen Nervensystems, insbesondere Schizophrenie, Depressionen, Neurosen und Psychosen. Außerdem sind sie zur Behandlung von Schlafstörungen und Übelkeit und als Antihistamikika brauchbar.

Im Rahmen der vorliegenden Erfindung besitzen die nachfolgenden Ausdrücke die anschließend angegebenen Bedeutungen:

Alkyl (auch in Resten wie Alkoxy, Alkylamino etc.) bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkylgruppe mit 1 bis 8 Kohlenstoffatomen, vorzugsweise 1 bis 6 Kohlenstoffatomen und insbesondere 1 bis 4 Kohlenstoffatomen. Die Alkylgruppe kann einen oder mehrere Substituenten aufweisen, die unabhängig voneinander ausgewählt

sind unter OH und OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl.

Beispiele für eine Alkylgruppe sind Methyl, Ethyl, n-Propyl, i-Propyl, n-Butyl, iso-Butyl, t-Butyl etc.

5

Alkylen steht für geradkettige oder verzweigte Reste mit vorzugsweise 2 bis 14 Kohlenstoffatomen, besonders bevorzugt 3 bis 12 Kohlenstoffatomen und insbesondere 7 bis 12 Kohlenstoffatomen.

- 10 Die Alkylengruppen können gegebenenfalls wenigstens eine der oben angegebenen Gruppen umfassen. Diese kann - ebenso wie die erwähnte Doppel- oder Dreifachbindung - in der Alkylenkette an beliebiger Stelle oder am Ende der Kette angeordnet sein so, daß sie die Kette mit dem Thiazol- oder Thiadiazolrest verbindet. Letzteres  
15 ist bevorzugt. Wenn die Alkylengruppe eine Doppel- oder Dreifachbindung umfaßt, besitzt sie mindestens drei Kohlenstoffatome in der Kette.

Halogen bedeutet F, Cl, Br, I und insbesondere F, Cl, Br.

20

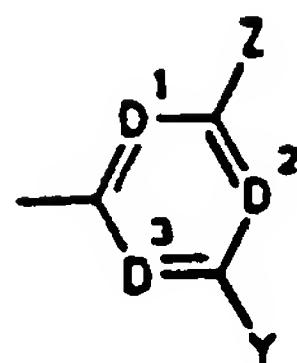
Vorzugsweise steht R<sup>1</sup> für H, OR<sup>3</sup> oder NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl stehen.

- Der Rest Ar kann einen, zwei, drei oder vier Substituenten  
25 aufweisen. Vorzugsweise sind sie unabhängig voneinander ausgewählt unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3  
30 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Halogen, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>3</sup> oder SR<sup>2</sup> steht, wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

- Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht,  
35 ist ein verzweigter Rest, insbesondere die Isopropyl- oder t-Butylgruppe bevorzugt.

Ar weist vorzugsweise mindestens einen Substituenten auf und steht insbesondere für

5



10

worin D<sup>1</sup>, D<sup>2</sup> und D<sup>3</sup> unabhängig voneinander für CR oder N stehen und R, Y und Z für H oder die oben bzw. nachfolgend angegebenen Bedeutungen stehen.

15 Vorzugsweise steht Ar für gegebenenfalls substituiertes Phenyl, 2-, 3- oder 4-Pyridinyl oder 2-, 4(6)- oder 5-Pyrimidinyl.

Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen Ring steht, so handelt es sich 20 beispielsweise um einen Pyrrolidin-, Piperidin-, Morpholin-, Piperazin-, Pyridin-, Pyrimidin-, Triazin-, Pyrrol-, Thiophen-, Thiazol-, Imidazol-, Oxazol-, Isoxazol-, Pyrazol-, oder Thiadiazolrest.

25 Wenn einer der Substituenten des Restes Ar für einen carbocyclischen Rest steht, handelt es sich insbesondere um einen Phenyl-, Cyclopentyl- oder Cyclohexylrest.

30 Wenn Ar mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Rest kondensiert ist, steht Ar insbesondere für einen Naphthalin-, Di- oder Tetrahydronaphthalin-, Chinolin-, Di- oder Tetrahydrochinolin-, Indol-, Dihydroindol-, Benzimidazol-, Benzothiazol-, Benzo-thiadiazol-, Benzopyrrol- oder Benzotriazolrest.

35 Eine bevorzugte Ausführungsform sind die Verbindungen der Formel I, worin A für C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-Alkylen, insbesondere C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt

ist unter O, S, NR<sup>3</sup> und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin

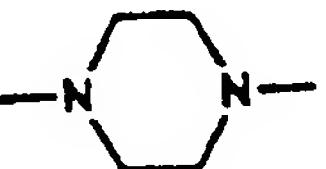
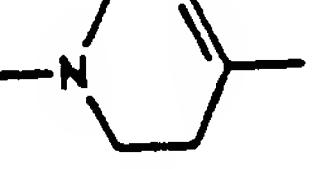
5            R<sup>1</sup>         für H, OR<sup>3</sup> oder NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> steht, wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl stehen,

10          R<sup>4</sup>         für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, wenn X für CR<sup>4</sup> steht,

15          A           für C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup> und einer Doppel- oder Dreifachbindung;

20          Ar          für Phenyl, Pyrimidinyl oder Pyridyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Halogen, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>3</sup> oder SR<sup>2</sup> steht, wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

30          Besonders bevorzugt sind dabei Verbindungen der Formel I, worin

B          für              oder          steht.

35          Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung der Verbindungen der Formel I, worin

Ar für Phenyl steht, das einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Halogen, NO<sub>2</sub>, CN, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, SH und SC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl.

5 Besonders bevorzugt steht Ar für Phenyl mit einem oder zwei Substituenten, die in 3- bzw. 3,5-Position stehen.

10 Eine weitere bevorzugte Ausführungsform ist die Verwendung von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> und Halogen, oder 15 worin Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN und Halogen.

20 Gegenstand der Erfindung sind auch die Verbindungen der Formel I, worin A für eine geradkettige oder verzweigte C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO, COO, OCO oder einer Doppel- oder Dreifachbindung, und R<sup>1</sup>, R<sup>3</sup>, B und Ar die 25 oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

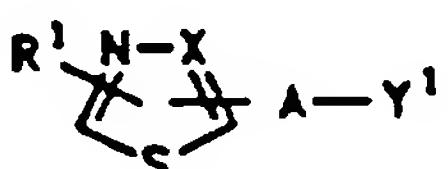
Die Erfindung umfaßt auch die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I, mit physiologisch verträglichen Säuren. Als physiologisch verträgliche organische und anorganische Säuren kommen beispielsweise Salzsäure, Bromwasserstoffsäure, Phosphorsäure, Schwefelsäure, Oxalsäure, Maleinsäure, Fumarsäure, Milchsäure, Weinsäure, Adipinsäure oder Benzoesäure in Betracht. Weitere brauchbare Säuren sind in Fortschritte der Arzneimittelforschung, Band 10, Seiten 224 ff, Birkhäuser Verlag, Basel und 30 Stuttgart, 1966, beschrieben.

Die Verbindungen der Formeln I können ein oder mehrere Asymmetrizentren aufweisen. Zur Erfindung zählen daher nicht nur die Racemate, sondern auch die betreffenden Enantiomere und Diastereomere. Auch die jeweiligen tautomeren Formen zählen zur Erfindung.

Die Herstellung der Verbindungen der Formeln I kann analog zu üblichen Methoden erfolgen, wie z. B. beschrieben in Houben Weyl, 10 "Handbuch der Organischen Chemie", Ernst Schaumann (Hrsg.), 4. Aufl. Thieme Verlag, Stuttgart 1994, Band E8/d, S. 189ff.; A. R.

Katritzky, C.W. Rees (ed.), "Comprehensive Heterocyclic Chemistry", 1. Aufl., und der dort zitierten Literatur. Das verfahren zur Herstellung der Verbindungen besteht darin, daß man

15 i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



20

worin  $\gamma^1$  für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III:

25



umgesetzt;

30 ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder  $\text{NR}^3$  umfaßt:

a) einer Verbindung der allgemeinen Formel IV:

35



5

worin  $z^1$  für O, S oder NR<sup>3</sup> steht und A<sup>1</sup> für C<sub>0</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

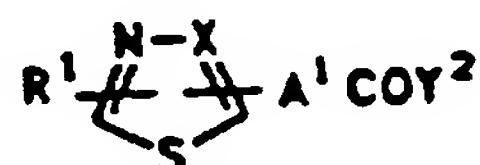


10 worin y<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und A<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, wobei A<sup>1</sup> und A<sup>2</sup> zusammen

7 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt;

15 iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder CONR<sup>3</sup> umfaßt:

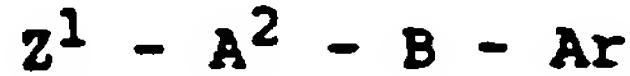
15 a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:



20

25 worin y<sup>2</sup> für OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Cl oder zusammen mit CO

für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und A<sup>1</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, mit einer Verbindung der Formel VIII:

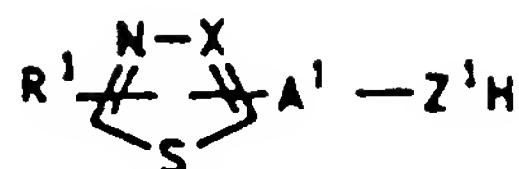


30

worin A<sup>2</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzt, und z<sup>1</sup> für OH oder NHR<sup>3</sup> steht, umsetzt,

35 iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe OCO oder NR<sup>3</sup>CO umfaßt:

a) eine Verbindung der Formel IV



5       worin  $\text{Z}^1$  für O oder  $\text{NR}^3$  steht, mit einer Verbindung der Formel X:



10      worin  $\text{A}^2$  und  $\text{Y}^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzen, umsetzt, wobei  $\text{R}^1$ ,  $\text{R}^2$ , A, B und Ar die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

15      Zur Behandlung der oben erwähnten Erkrankungen werden die erfundensgemäßen Verbindungen in üblicher Weise oral oder parenteral (subkutan, intravenös, intramuskulär, intraperitoneal) verabreicht. Die Applikation kann auch mit Dämpfen oder Sprays durch den Nasen-Rachen-Raum erfolgen.

20      Die Dosierung hängt vom Alter, Zustand und Gewicht des Patienten sowie von der Applikationsart ab. In der Regel beträgt die tägliche Wirkstoffdosis etwa 10 bis 1000 mg pro Patient und Tag bei oraler Gabe und etwa 1 bis 500 mg pro Patient und Tag bei parenteraler Gabe.

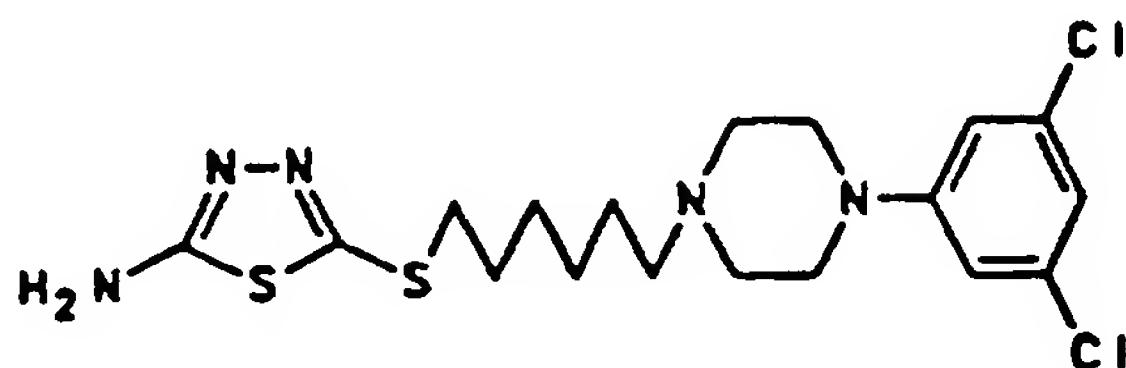
25      Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Mittel, die die erfundensgemäßen Verbindungen enthalten. Diese Mittel liegen in den üblichen galenischen Applikationsformen in fester oder flüssiger Form vor, beispielsweise als Tabletten, Filmtabletten, Kapseln, 30 Pulver, Granulate, Dragees, Suppositorien, Lösungen oder Sprays. Die Wirkstoffe können dabei mit den üblichen galenischen Hilfsmitteln, wie Tablettenbindemitteln, Füllstoffen, Konservierungsmitteln, Tablettensprengmitteln, Fließregulierungsmitteln, Weichmachern, Netzmitteln, Dispergiermitteln, Emulgatoren, Lösungsmitteln, Retardierungsmitteln, Antioxidantien und/oder Treibgasen verarbeitet werden (vgl. H. Sucker et al., Pharmazeutische Technologie, Thieme-Verlag, Stuttgart, 1978). Die so erhaltenen

Applikationsformen enthalten den Wirkstoff normalerweise in einer Menge von 1 bis 99 Gew.-%.

Die nachfolgenden Beispiele dienen zur Erläuterung der Erfindung,  
5 ohne sie zu begrenzen.

Beispiel 1:

10



15 a) 2-Amino-5-(6-chlorhexylmercapto)-1,3,4-thiadiazol

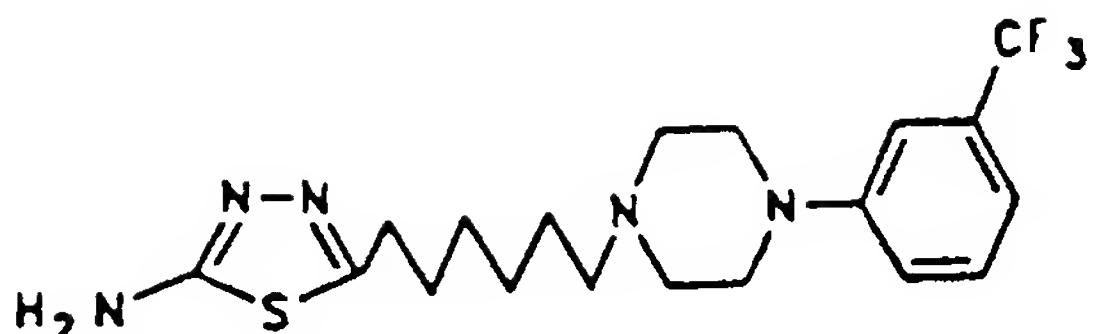
5 g 2-Amino-5-mercaptop-1,3,4-thiadiazol, 7,5 g 1,6-Bromchlorhexan und 4,07 g Triethylamin wurden in 100 ml Tetrahydrofuran 1 Stunde unter Rückfluß erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde abgesaugt, das Filtrat eingeengt, der verbleibende Rückstand mit Wasser gewaschen und anschließend getrocknet. Es verbleiben 8,2 g (= 91 % Ausbeute) Produkt.

b) 2-Amino-5-(6-(3,5-dichlorphenylpiperazinyl)hexylmercapto)-  
25 1,3,4-thiadiazol)

30 2,2 g Produkt aus 1a), 2,08 g 3,5-Dichlorphenylpiperazin und 1 g Triethylamin wurden in 4 ml DMF 1 Stunde auf 100° C erhitzt. Die Reaktionsmischung wurde mit Wasser versetzt, 3-mal mit Methylenechlorid extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet, eingeengt und der Rückstand chromatographisch gereinigt (Laufmittel: CH<sub>2</sub>Cl/CH<sub>3</sub>OH = 9/1). Man erhielt 1,0 g (= 25 % Ausbeute) Produkt. Smp.: 130° C.

Beispiel 2

5



## a) 5-Amino-2-(6-bromhexyl)-1,3,4-thiadiazol

10 5 g 7-Bromheptansäure und 2,17 g Thiosemicarbazid wurden in 50 ml Dioxan bei 90° C vorgelegt und bei dieser Temperatur 4,0 g POCl<sub>3</sub> zugetropft. Anschließend wurde 1 Stunde bei 90°C gerührt. Dann wurde die Reaktionsmischung mit Wasser versetzt und 3-mal mit Methylenechlorid extrahiert, über MgSO<sub>4</sub> getrocknet und eingeengt. Man erhielt 6,1 g (= 96 % Ausbeute) Produkt als Rückstand.

15 b) 2,5 g Produkt 2a), 2,18 g m-Trifluormethylphenylpiperazin und 1,92 g Triethylamin wurden in 3 ml DMF 1 Stunde bei 20 100° C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte wie unter 1b). Man erhielt 1,4 g (= 36 % Ausbeute) Produkt. Smp.: 134-136° C.

In analoger Weise wurden die in den nachfolgenden Tabellen 1 bis 3 angegebenen Verbindungen hergestellt.

25

Die in den nachfolgenden Tabellen 4 bis 8 aufgeführten Verbindungen können ebenfalls in analoger Weise hergestellt werden.

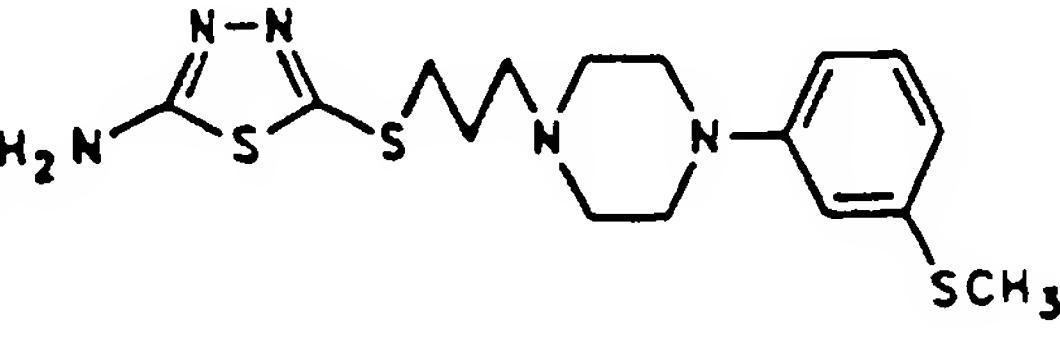
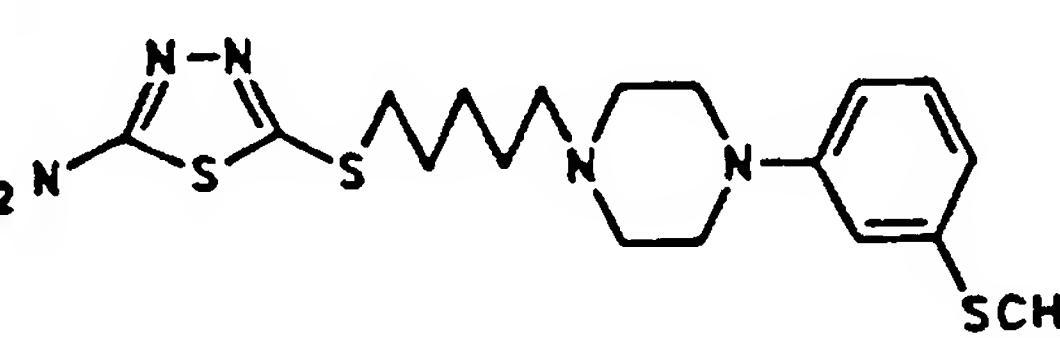
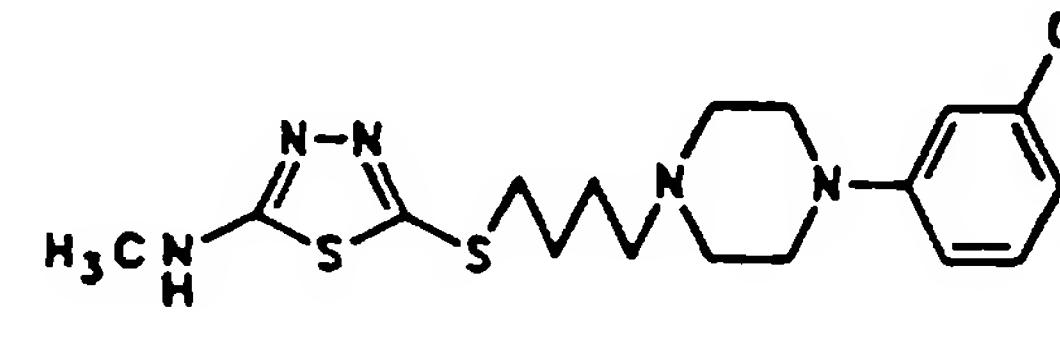
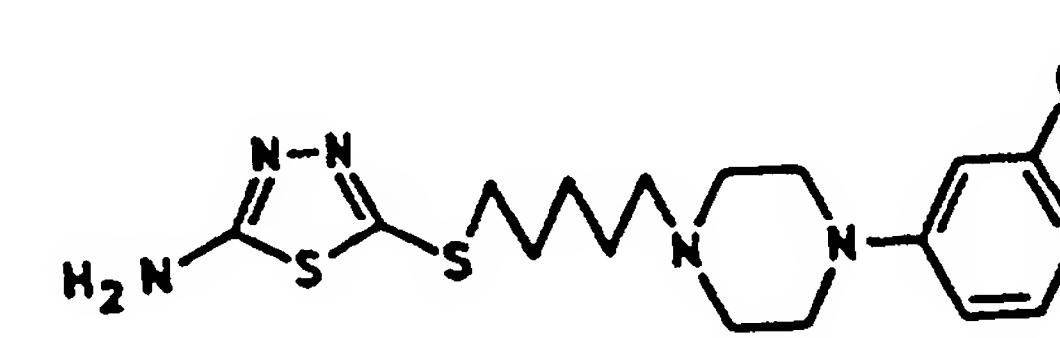
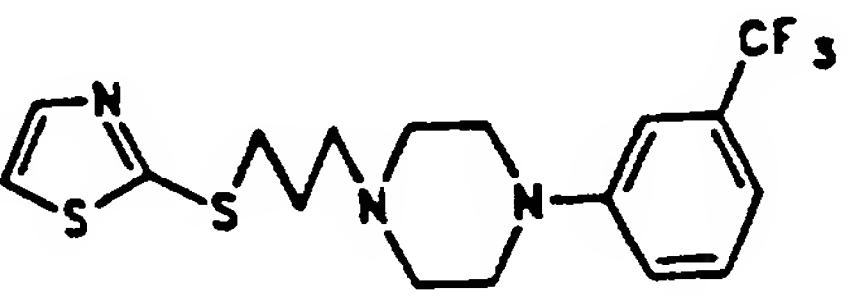
5 Tabelle 1

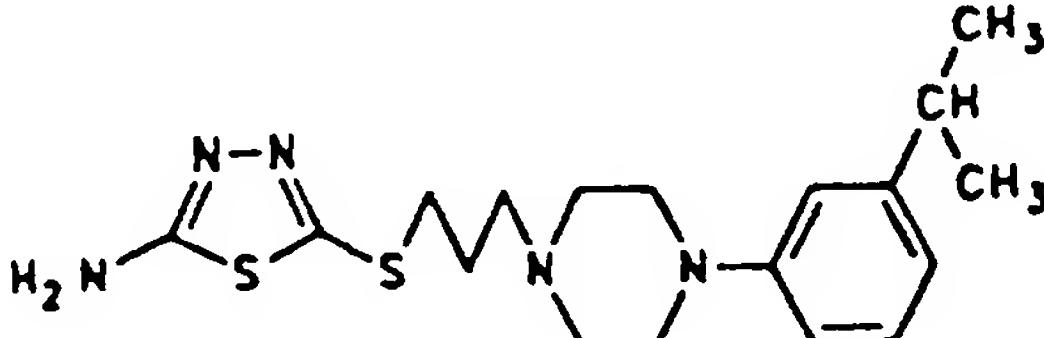
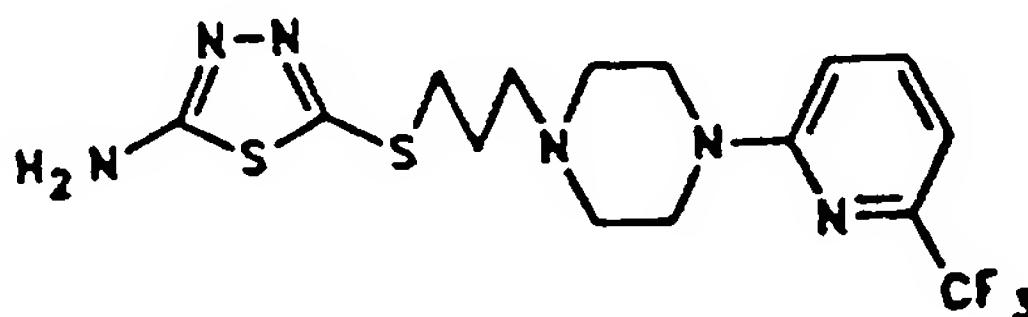
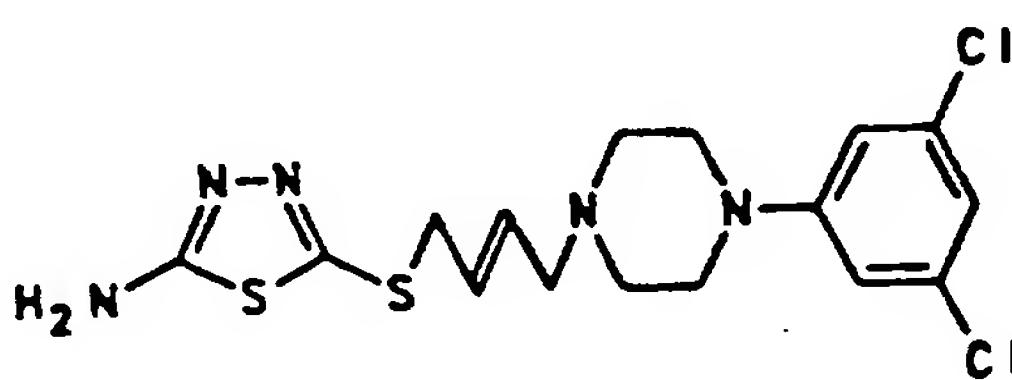
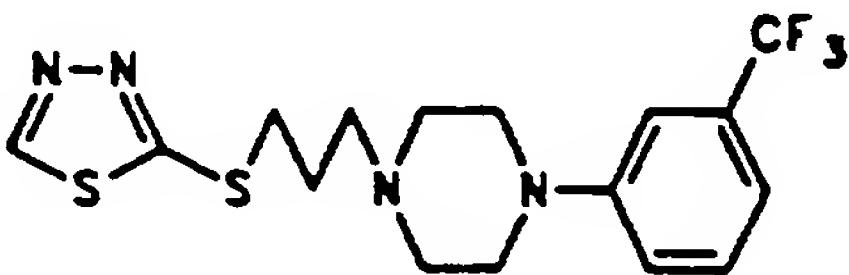
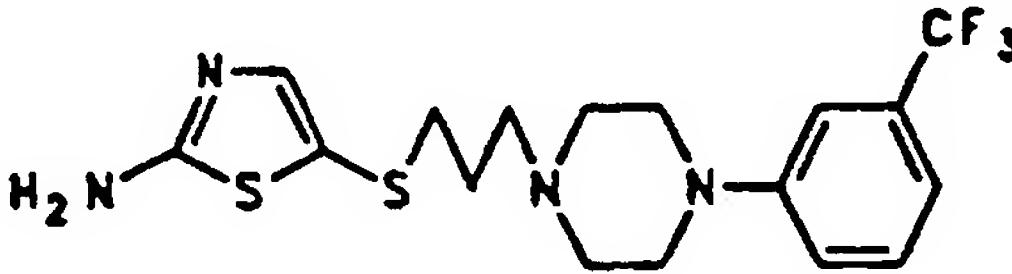
Nr.	Beispiel	physikalische Daten, H-NMR [δ, ppm] Smp. [°C]
3		1,8(2H); 2,4(6H); 3,08(2H); 3,13(4H); 6,9(2H); 7,05(1H); 7,12(1H); 7,3(2H)
4		1,8(2H); 2,43(6H); 3,1(2H); 3,18(4H); 7,1(1H); 7,25(4H); 7,35(1H)
5		191 - 194
6		140 - 143

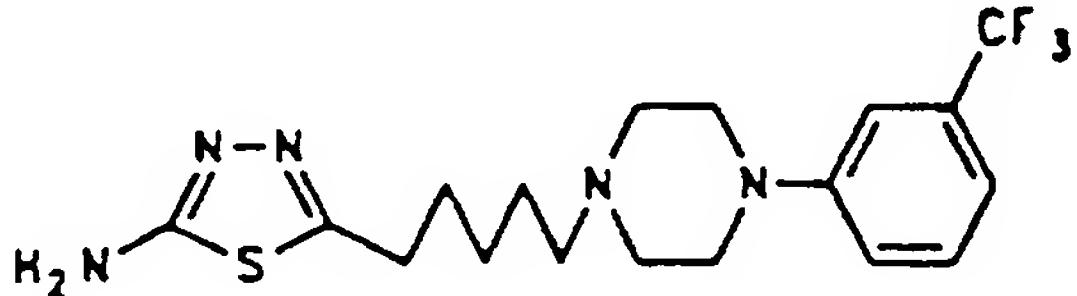
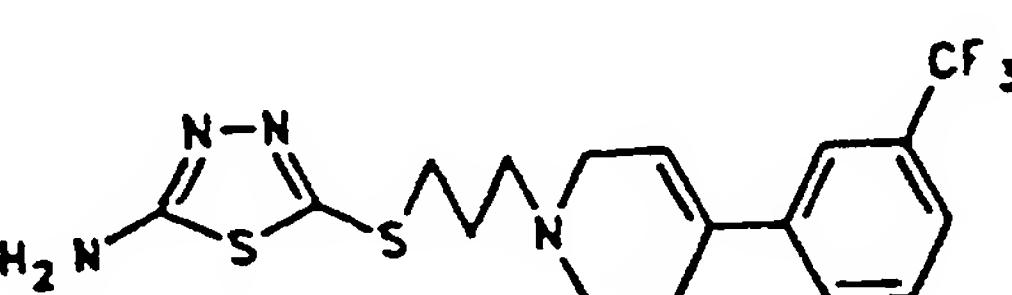
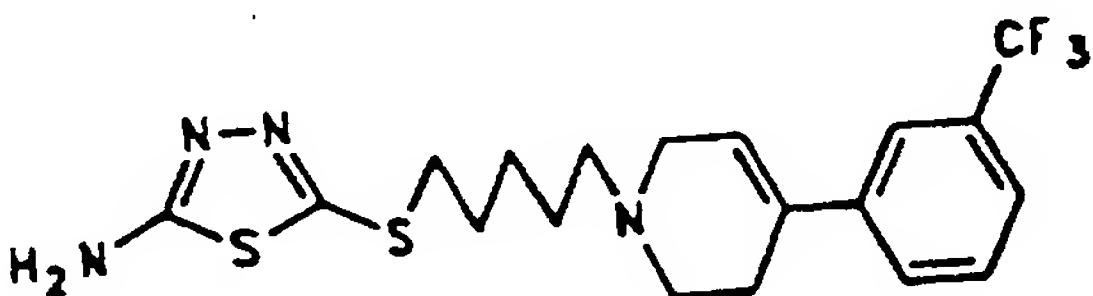
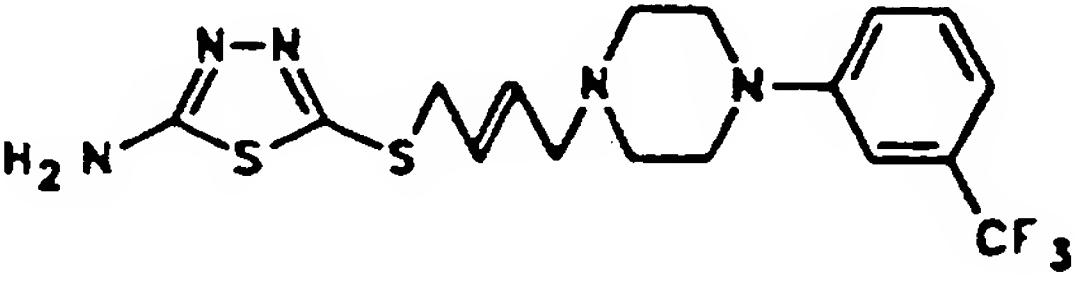
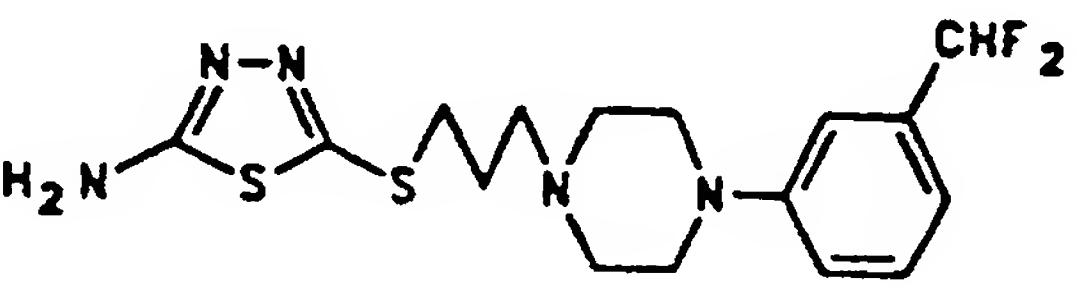
7		117- 119
8		1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,18(2H); 3,22(4H); 5,1(2H); 7,1(3H); 7,3(1H)
9		1,8(2H); 2,45(6H); 3,1(2H); 3,15(4H); 6,55(1H); 6,75(2H); 7,2(1H); 7,3(2H)
5		1,25(3H); 1,5(4H); 1,78(2H); 2,4(2H); 2,6(6H); 3,2(6H); 5,1(2H); 6,75(3H); 7,2(1H)
11		1,3(9H); 1,5(4H); 1,8(2H); 2,4(2H); 2,6(4H); 3,2(6H); 5,25(2H); 6,75(1H); 6,95(1H); 7,0(1H); 7,21(1H)

12	<p>Chemical structure 12: A 1,3-thiazole ring substituted with an amino group (H<sub>2</sub>N) at position 2 and a 4-(4-methylphenyl)piperazine-1,4-dithioate side chain at position 3.</p>	1.4(3H); 1.5(4H); 1.8(2H); 2.35(2H); 2.55(4H); 3.18(6H); 4.0(2H); 5.2(2H); 6.4(1H); 6.48(1H); 6.53(1H); 7.15(1H)
13	<p>Chemical structure 13: A 1,3-thiazole ring substituted with an amino group (H<sub>2</sub>N) at position 2 and a 4-(4-chlorophenyl)piperazine-1,4-dithioate side chain at position 3.</p>	1.82 (2H); 2.45(6H); 3.1(2H); 3.2(4H); 6.85(1H); 6.95(2H); 7.3(2H)
14	<p>Chemical structure 14: A 1,3-thiazole ring substituted with an amino group (H<sub>2</sub>N) at position 2 and a 4-(3,5-dibromophenyl)piperazine-1,4-dithioate side chain at position 3.</p>	146-149
15	<p>Chemical structure 15: A 1,3-thiazole ring substituted with an amino group (H<sub>2</sub>N) at position 2 and a 4-(4-chlorophenyl)piperazine-1,4-dithioate side chain at position 3.</p>	1.4(4H); 1.65(2H); 2.25(2H); 2.4(4H); 3.05(2H); 3.2(4H); 6.82(1H); 6.95(2H); 7.3(2H)
5	<p>Chemical structure 16: A 1,3-thiazole ring substituted with an amino group (H<sub>2</sub>N) at position 2 and a 4-(4-(trifluoromethyl)phenyl)piperazine-1,4-dithioate side chain at position 3.</p>	96 - 110

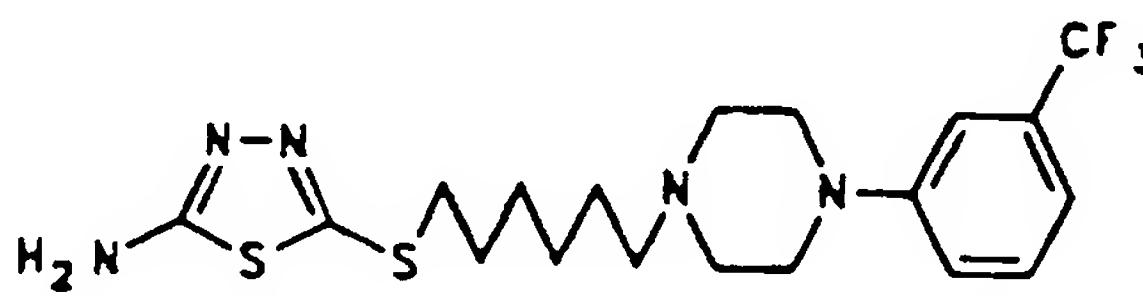
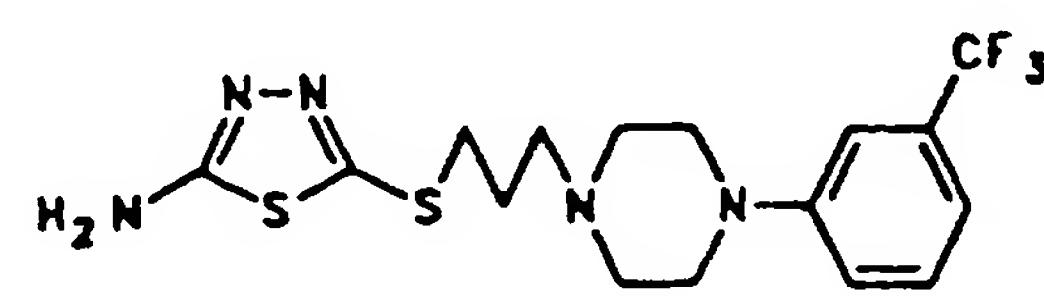
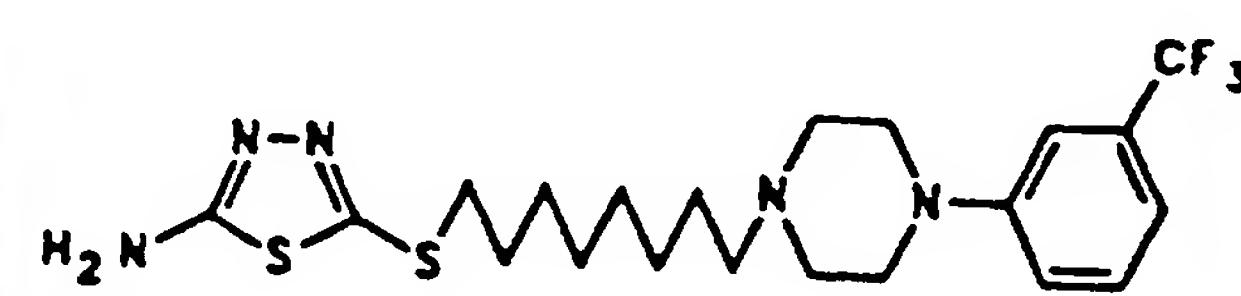
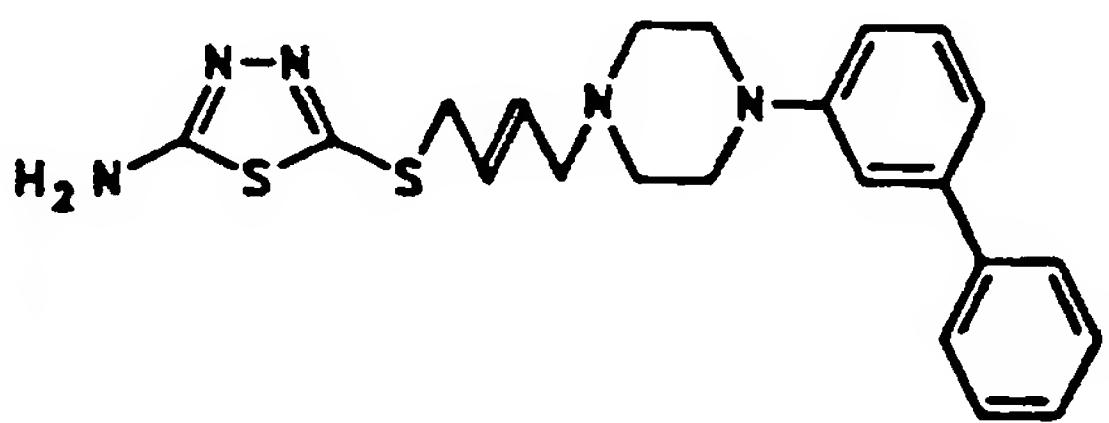
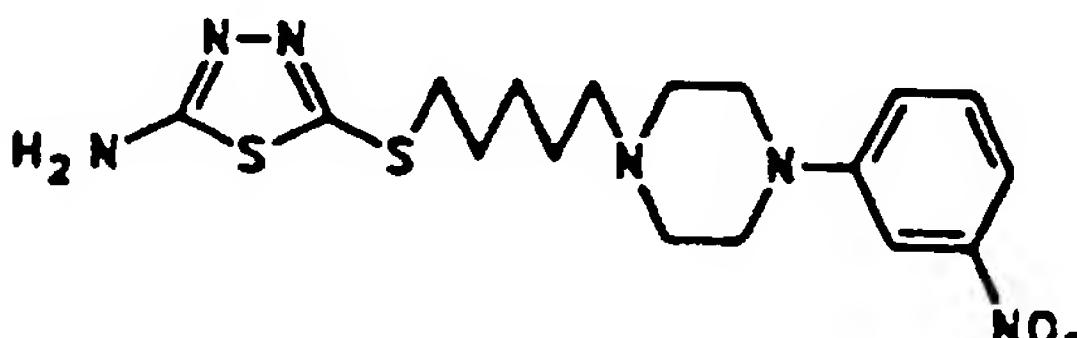
18

17		2.0(2H); 2.48(3H); 2.51(2H); 2.58(4H); 3.2(6H); 5.38 (2H); 6.75(2H); 6.82(1H); 7.17(1H)
18		1.5(4H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.48(3H); 2.6(4H); 3.15(6H); 5.2(2H); 6.75(2H); 6.82(1H); 7.2(1H)
19		1.7(2H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.6(4H); 3.05(3H); 3.15(2H); 3.22(4H); 5.7(1H); 7.1(3H); 7.35(1H)
20		1.55(4H); 1.8(2H); 2.4(2H); 2.6(4H); 3.2(2H); 3.25(4H); 5.15(2H); 6.6(1H); 7.0(2H); 7.03(1H); 7.32(1H)
5		2.0(2H); 2.55(2H); 2.6(4H); 3.22(4H); 3.3(2H); 7.1(3H); 7.22(1H); 7.35(1H); 7.7(1H)

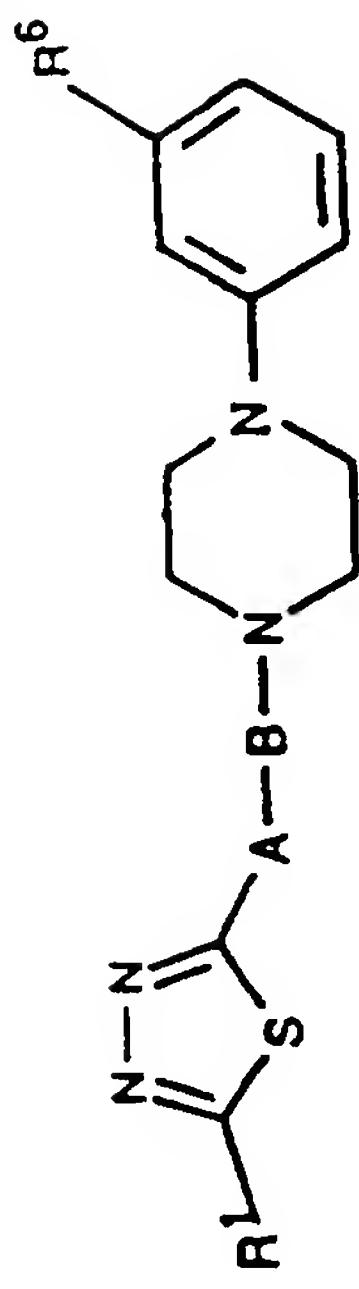
22		1.2(6H); 1.95(2H); 2.5(2H); 2.6(4H); 2.85(1H); 3.15(6H); 6.05(2H); 6.75(2H); 6.8(1H); 6.18(1H)
23		170 - 175
24		220 - 222 (Hydrochlorid)
25		2.08(2H); 2.55(2H); 2.6(4H); 3.25(4H); 3.45(2H); 7.1 (3H); 7.3(1H); 9.0(1H)
5		1.8(2H); 2.5(2H); 2.6(4H); 2.7(2H); 3.22(4H); 5.6(2H); 7.05(4H); 7.35(1H)

27		106 - 112
28		1,85(2H); 2,5(2H); 2,6(2H); 3,1(4H); 3,35(2H); 6,3(1H); 7,3(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
29		1,45(4H); 1,68(2H); 2,4(2H); 2,6(2H); 3,05(4H); 3,3(2H); 6,3(1H); 7,28(2H); 7,6(2H); 7,75(2H)
30		128 - 130 (Dihydrochlorid)
5		1,83(2H); 2,43(2H); 2,5(4H); 3,1(2H); 3,15(4H); 6,92(1H); 6,96(1H); 7,1(2H); 7,3(2H); 7,35(1H)

32		129 - 130
33		2,55(2H); 2,75(3H); 3,25(2H); 3,45(2H); 3,7(8H); 7,05(1H); 7,13(1H); 7,19(1H); 7,4(1H); (Dihydrochlorid)
34		2,0(2H); 2,55(2H); 2,6(4H); 3,05(3H); 3,2(6H); 7,1 (3H); 7,35(1H)
35		1,6(4H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,02(1H); 7,1(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)
5		1,45(4H); 1,65(2H); 2,3(2H); 2,5(4H); 3,05(2H); 3,2(4H); 7,05(1H); 7,15(1H); 7,2(1H); 7,3(2H); 7,4(1H)

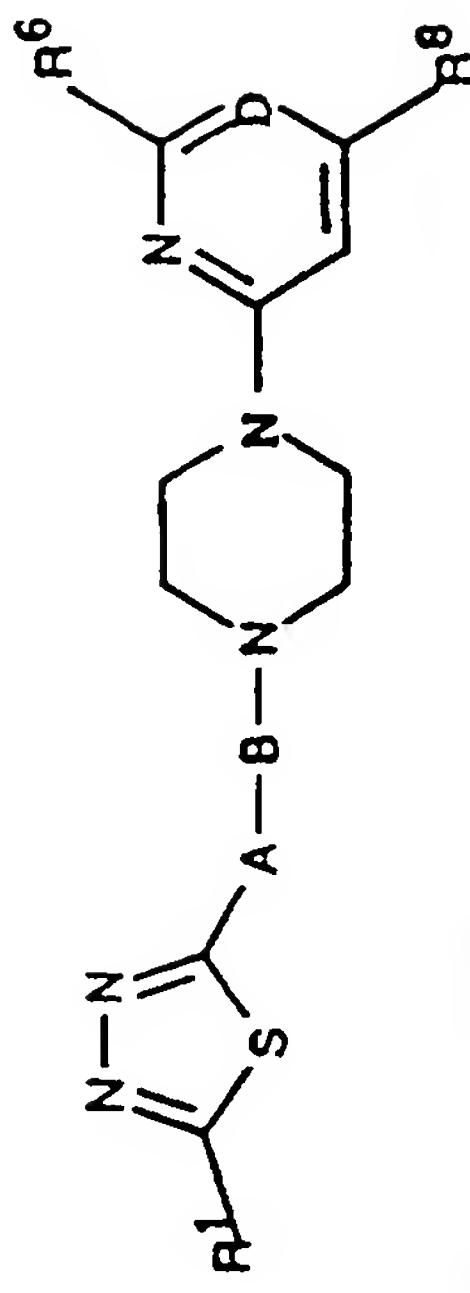
37		120
38		188 - 190 (Trihydrochlorid)
39		107 - 110
40		131 - 132
5		134 - 135

42	<chem>Nc1ncsc1CCN2CCN(c3ccccc3)C(F)(F)F2</chem>	108-109
43	<chem>Nc1ncsc1CCN2CCN(c3ccccc3)C(C)(C)C2</chem>	140-141
44	<chem>Nc1ncsc1CCN2CCN(c3ccccc3)C#N2</chem>	137-139
45	<chem>Nc1ncsc1CCN2CCN(c3ccccc3)C(F)(F)C(F)F2</chem>	127-130
46	<chem>Nc1ncsc1CCN2CCN(c3ccccc3)C(F)(F)F2</chem>	139-142

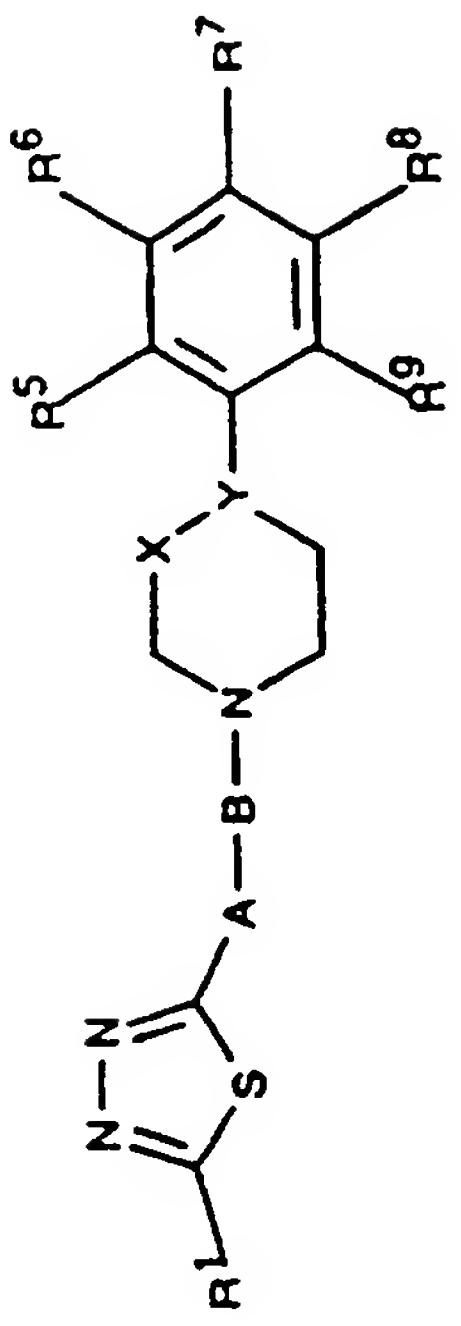
Tabelle 2

Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	A		Schmp [°C]
			B	S	
47	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CHCH <sub>2</sub> -	S	152-154°
48	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	-	S	118-123°
49	iProp		-	S	98-101°
50	NH <sub>2</sub>		-	S	162-166°
51	NH <sub>2</sub>		-	S	98-102°
52	NH <sub>2</sub>	iProp	-	S	95-99°

25

Tabelle 3

Bsp. Nr.	R <sup>1</sup>	R <sup>6</sup>	R <sup>8</sup>	D	A	B	Schmp. [°C]
53	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	CH	S	-CH <sub>2</sub> CH=CHCH <sub>2</sub> -	116-119°
54	NH <sub>2</sub>	1-Pyrrolyl	CH <sub>3</sub>	N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -	145-148°
55	NH <sub>2</sub>	tBut	CF <sub>3</sub>	N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	128-130°
56	NH <sub>2</sub>	1-Pyrrolyl	CH <sub>3</sub>	N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	130-132°
57	NH <sub>2</sub>	iProp	CF <sub>3</sub>	N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	109-111°
58	NH <sub>2</sub>	tBut	tBut	N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	142-145°

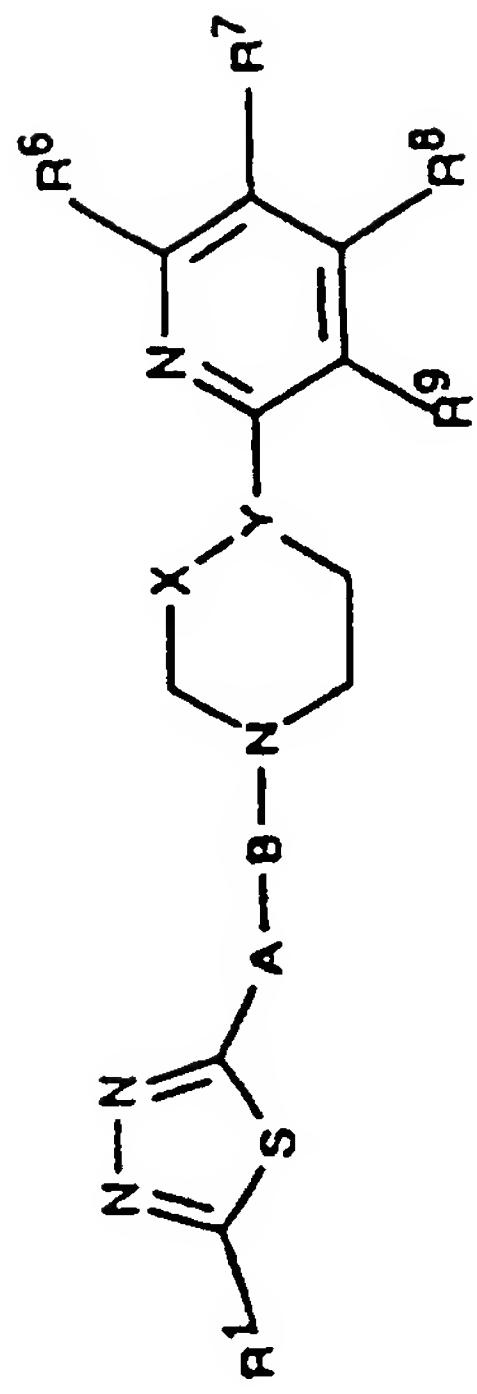
Tabelle 4

Beisp. Nr.	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
							X	Y	A
59	NH <sub>2</sub>	H	iBuI	H	Me	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
60	NH <sub>2</sub>	H	iBuI	H	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
61	NH <sub>2</sub>	H	iBuI	H	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
62	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	2-Naphth	H	CH=C	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
63	NH <sub>2</sub>	H	Et	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
64	NH <sub>2</sub>	OMe	iBuI	H	H	H	CH=C	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
65	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
66	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
67	NH <sub>2</sub>	O <i>i</i> Prop	<i>i</i> Prop	H	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
68	NH <sub>2</sub>	H	H	CN	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
69.	NH <sub>2</sub>	H	H	F	iBuI	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
70	NH <sub>2</sub>	H	H	Cl	<i>i</i> Prop	H	CH <sub>2</sub> -N	CH <sub>2</sub>	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
71	NH <sub>2</sub>	H	iBuI	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
72	NH <sub>2</sub>	OMe	iBuI	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
73	NH <sub>2</sub>	OMe	iBuI	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>
74	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub>

<u>Beisp. Nr.</u>	<u>R1</u>	<u>R5</u>	<u>R6</u>	<u>R7</u>	<u>R8</u>	<u>R9</u>	<u>X-Y</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
75	NH <sub>2</sub>	H	nProp	CN	iBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
76	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> ·N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
77	NH <sub>2</sub>	H	Ph	C≡CH	iBut	H	CH≡C	-CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
78	NH <sub>2</sub>	OMe	iBut	CN	H	H	CH≡C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
79	NH <sub>2</sub>	H	iBut	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> ·N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
80	NH <sub>2</sub>	OMe	nProp	F	iBut	H	CH <sub>2</sub> ·N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
81	NH <sub>2</sub>	H	Ph	CN	iBut	Me	CH <sub>2</sub> ·N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
82	NH <sub>2</sub>	OMe	iBut	F	H	H	CH≡C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
83	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> ·N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
84	NH <sub>2</sub>	H	iBut	H	Me	H	CH <sub>2</sub> ·N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
85	NH <sub>2</sub>	H	iBut	H	Ph	H	CH <sub>2</sub> ·N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·
86	NH <sub>2</sub>	H	iBut	H	1-Pyromyl	H	CH <sub>2</sub> ·N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·
87	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	2-Naphth	H	CH <sub>2</sub> ·N	.CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
88	NH <sub>2</sub>	H	EI	H	iBut	H	CH <sub>2</sub> ·N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ·
89	NH <sub>2</sub>	OMe	iBut	H	H	H	CH <sub>2</sub> ·N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> ·
90	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH≡C	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·
91	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	H	iBut	H	CH <sub>2</sub> ·N	-CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> ·
92	NH <sub>2</sub>	OiProp	iProp	H	H	H	CH≡C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
93	NH <sub>2</sub>	H	H	CN	iBut	H	CH <sub>2</sub> ·N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
94	NH <sub>2</sub>	H	H	F	iBut	H	CH <sub>2</sub> ·N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
95	NH <sub>2</sub>	H	Cl	iProp	H	H	CH≡C	-CH <sub>2</sub> ·	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·
96	NH <sub>2</sub>	H	iBut	H	OMe	CH <sub>2</sub> ·N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> ·	

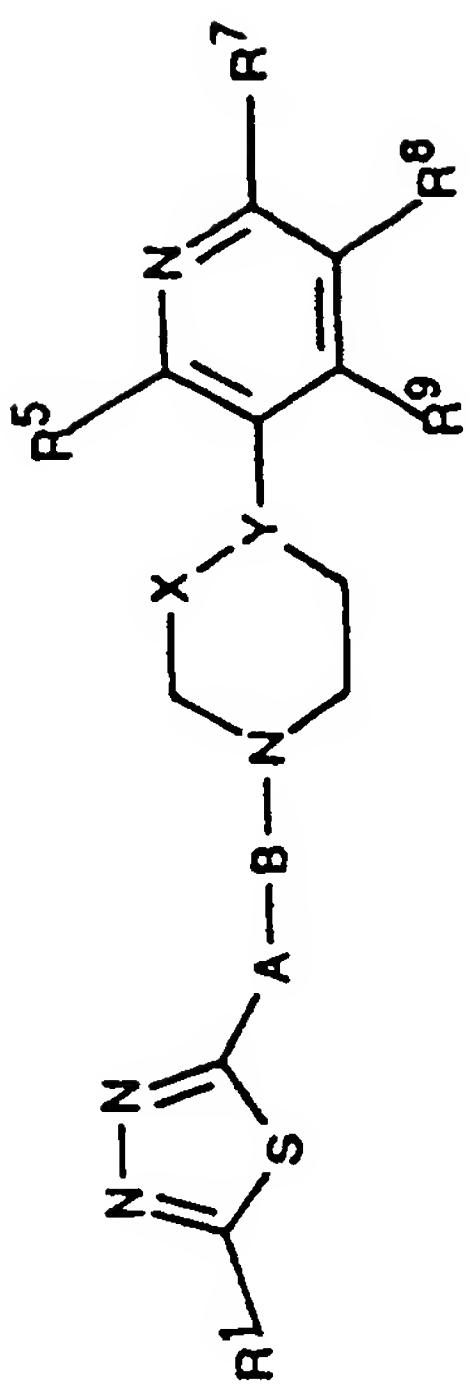
Beisp. Nr.	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
97	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
98	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
99	NH <sub>2</sub>	OMe	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
100	NH <sub>2</sub>	H	nProp	CN	tBut	H	CH=C	CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
101	NH <sub>2</sub>	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
102	NH <sub>2</sub>	H	Ph	C=CH	tBut	H	CH=C	CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
103	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	CN	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>6</sub> -
104	NH <sub>2</sub>	H	tBut	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
105	NH <sub>2</sub>	OMe	nProp	F	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
106	NH <sub>2</sub>	H	Ph	CN	tBut	Me	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
107	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
108	NH <sub>2</sub>	H	iProp	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
109	NHMe	H	tBut	H	Me	H	CH <sub>2</sub> -N	S	CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
110	NHMe	H	tBut	H	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
111	NHMe	H	tBut	H	1-Pyrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	S	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
112	NHMe	H	iProp	H	2-Naph	H	CH <sub>2</sub> -N	S	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
113	NHMe	H	Et	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
114	OH	OMe	iBut	H	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
115	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	H	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
116	OH	H	CF <sub>3</sub>	H	iBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
117	OH	OMe	iProp	H	H	H	CH-C	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
118	OMe	H	H	CN	iBut	H	CH-C	CH <sub>2</sub> -	CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -

Beisp. Nr.	R1	R5	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B
119	OMe	H	H	F	tBut	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
120	OMe	H	H	Cl	iProp	H	CH=C	O	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
121	OMe	H	tBut	H		OMe	CH=C	NH	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
122	NHMe	OMe	tBut	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
123	NHMe	OMe	tBut	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
124	NHMe	OMe	CF <sub>3</sub>	H	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
125	NHMe	H	nProp	CN	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
126	NHMe	H	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
127	OH	H	Ph	C≡CH	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
128	OH	OMe	tBut	CN	H	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
129	OH	H	tBut	CN	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
130	OH	OMe	nProp	F	tBut	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
131	OMe	H	Ph	CN	tBut	Me	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
132	OMe	OMe	tBut	F	H	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
133	OMe	H	iProp	H		OMe	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -

Tabelle 5

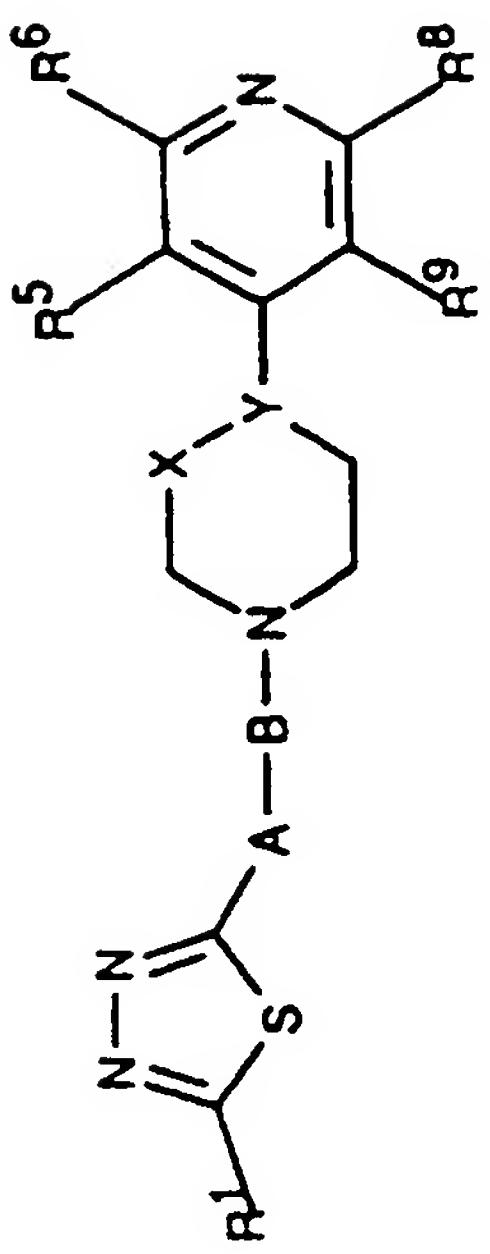
Beisp. Nr.	R1	R6	R7	R8	R9	X-Y	A	B	
								B	A
134	NH <sub>2</sub>	iBuI	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
135	OH	iBuI	CN	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
136	NHMe	iBuI	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	
137	NH <sub>2</sub>	H	CN	iBuI	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
138	NHMe	CF <sub>3</sub>	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
139	NH <sub>2</sub>	nProp	H	iProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
140	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
141	NH <sub>2</sub>	iBuI	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -	
142	NH <sub>2</sub>	iBuI	CN	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
143	NHMe	iBuI	H	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
144	OH	H	CN	iBuI	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -	
145	NH <sub>2</sub>	CF <sub>3</sub>	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
146	NH <sub>2</sub>	nProp	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	
147	NH <sub>2</sub>	nProp	CN	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -	
148	OH	CF <sub>3</sub>	CN	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -	

<u>Beisp. Nr.</u>	<u>R1</u>	<u>R6</u>	<u>R7</u>	<u>R8</u>	<u>R9</u>	<u>X-Y</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
149	NHMe	Ph	C=CH	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
150	NH <sub>2</sub>	iBuI	CN	iBuI	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
151	NHMe	iBuI	H	nProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
152	NH <sub>2</sub>	Ph	H	iBuI	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
153	NHMe	CF <sub>3</sub>	H	iBuI	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
154	NH <sub>2</sub>	iBuI	F	H	Me	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
155	NH <sub>2</sub>	nProp	CN	iBuI	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
156	OH	nProp	C=CH	iBuI	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
157	NHMe	iBuI	CN	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
158	OH	H	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 6

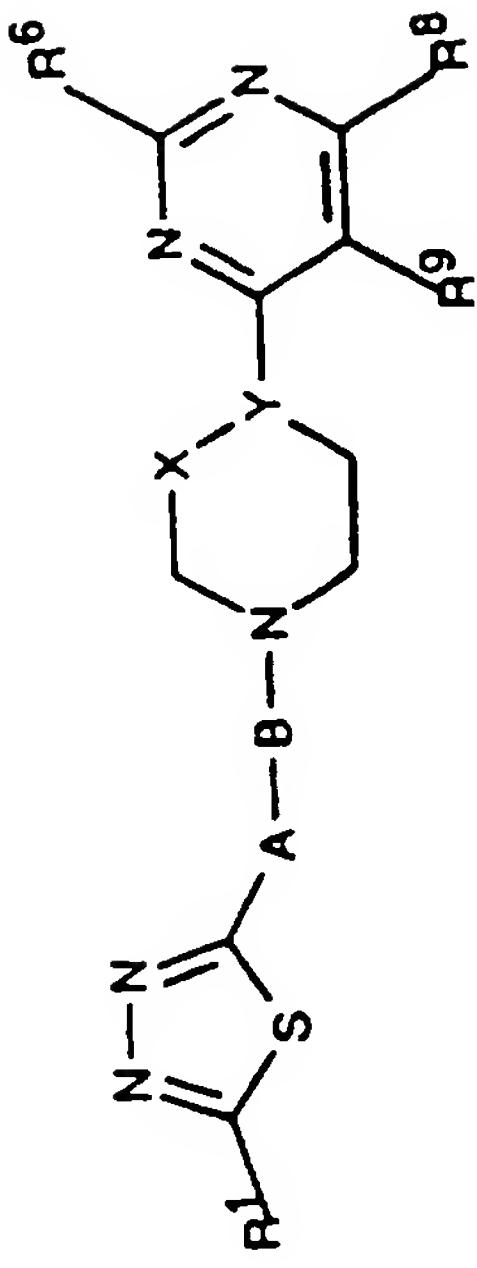
Beisp. Nr.	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
159	NH <sub>2</sub>	OMe	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
160	OH	OMe	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
161	NHMe	OMe	H	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
162	NH <sub>2</sub>	H	CN	iBuI	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
163	NHMe	H	F	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
164	NH <sub>2</sub>	Me	Cl	iProp	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
165	NHMe	H	H	iProp	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
166	NH <sub>2</sub>	H	H	iBuI	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
167	NH <sub>2</sub>	CN	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
168	NHMe	H	CN	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
169	OH	H	H	iBuI	OEt	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
170	NH <sub>2</sub>	H	CN	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
171	NH <sub>2</sub>	Me	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
172	NH <sub>2</sub>	OMe	CN	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
173	NH <sub>2</sub>	OMe	Me	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Beisp. Nr.	R1	R5	R7	R8	R9	X-Y	A	B
174	NHMe	H	CN	iBuI	OMe	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
175	NH <sub>2</sub>	Me	H	iBuI	OMe	CH=C	-CH <sub>2</sub>	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
176	NH <sub>2</sub>	H	Cl	CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
177	NHMe	OMe	CN	iBuI	Me	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
178	OH	Me	Me	iProp	Me	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
179	OH	OMe	H	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 7

Beisp. Nr.	R1	R5	R6	R8	R9	X-Y	A	B
180	NH <sub>2</sub>	H	iBuI	H	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
181	OH	H	iBuI	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
182	NHMe	H	iBuI	1-Pyromoyl	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
183	NH <sub>2</sub>	H	nPropyl	iBuI	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
184	NHMe	H	CF <sub>3</sub>	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
185	NH <sub>2</sub>	H	2-Naphl	iBuI	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
186	NHMe	OMe	iBuI	H	H	CH=C	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
187	NH <sub>2</sub>	OMe	iProp	H	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
188	NH <sub>2</sub>	OMe	H	CF <sub>3</sub>	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
189	NHMe	H	iBuI	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
190	OH	H	iProp	H	Me	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
191	NH <sub>2</sub>	CN	iBuI	H	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
192	NH <sub>2</sub>	H	H	CF <sub>3</sub>	Me	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
193	NHMe	OMe	iBuI	iProp	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
194	OH	OMe	CF <sub>3</sub>	iBuI	H	CH <sub>2</sub> -N	NH	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -

<u>Beisp. Nr.</u>	<u>R1</u>	<u>R5</u>	<u>R6</u>	<u>R8</u>	<u>R9</u>	<u>X-Y</u>	<u>A</u>	<u>B</u>
195	NH <sub>2</sub>	Me	tBut	nProp	H	CH=C	.CH <sub>2</sub> -	.CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
196	NH <sub>2</sub>	Me	tBut	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
197	NH <sub>2</sub>	OMe	tBut	tBut	OMe	CH=C	.CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
198	NH <sub>2</sub>	Me	CF <sub>3</sub>	tBut	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
199	OH	H	nProp	tBut	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Tabelle 8

Beispiel. Nr.	R <sub>1</sub>	R <sub>6</sub>	R <sub>8</sub>	R <sub>9</sub>	X-Y			A	B
					X	-	Y		
200	NH <sub>2</sub>	iBuI	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
201	NH <sub>2</sub>	iBuI	2-Naphl	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -		
202	NH <sub>2</sub>	iBuI	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
203	NHMe	iBuI	cHex	H	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
204	NH <sub>2</sub>	iBuI	nHex	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -		
205	NH <sub>2</sub>	iBuI	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
206	NHMe	iProp	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -		
207	NH <sub>2</sub>	H	CH <sub>3</sub>	OMe	CH=C	NH	(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
208	NH <sub>2</sub>	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	O	-CH <sub>2</sub> CH=CH-CH <sub>2</sub> -		
209	NH <sub>2</sub>	iBuI	iBuI	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
210	NHMe	iBuI	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -		
211	NH <sub>2</sub>	Ph	iBuI	Cl	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -		
212	NH <sub>2</sub>	2-Naphl	iBuI	Me	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
213	NH <sub>2</sub>	iBuI	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		
214	NH <sub>2</sub>	iBuI	H	CH <sub>3</sub>	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -		

Beisp. Nr.	R1	R6	R8	R9	X-Y	A	B
215	NH <sub>2</sub>	tBuI	Ph	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
216	NH <sub>2</sub>	tBut	2-Naphl	H	CH=C	NH	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
217	NH <sub>2</sub>	tBuI	1-Pyrrolyl	H	CH <sub>2</sub> -N	O	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
218	NH <sub>2</sub>	tBuI	cHex	H	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
219	OH	tBuI	nHex	H	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
220	OH	tBuI	H	OMe	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
221	OMe	iProp	H	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
222	OMe	H	CH <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
223	NCH <sub>2</sub> Ph	H	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -C(CH <sub>3</sub> )=CH-CH <sub>2</sub> -
224	OH	tBuI	tBuI	OMe	CH <sub>2</sub> -N	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
225	OH	tBuI	iProp	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-CH <sub>2</sub> -CH=CH-CH <sub>2</sub> -
226	OMe	Ph	tBut	Cl	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>5</sub> -
227	OMe	2-Naphl	tBuI	Me	CH=C	-CH <sub>2</sub> -	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -
228	NCH <sub>2</sub> Ph	tBuI	CF <sub>3</sub>	OMe	CH <sub>2</sub> -N	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>4</sub> -
229	NHMe	tBuI	H	CH <sub>3</sub>	CH=C	S	-(CH <sub>2</sub> ) <sub>3</sub> -

Beispiele für galenische Applikationsformen:

## A) Tabletten

5 Auf einer Tablettenpresse werden in üblicher Weise Tabletten folgender Zusammensetzung gepreßt:

40 mg	Substanz des Beispiels 1
120 mg	Maisstärke
10 13,5 mg	Gelatine
45 mg	Milchzucker
2,25 mg	Aerosil® (chemisch reine Kieselsäure in submikroskopisch feiner Verteilung)
15 6,75 mg	Kartoffelstärke (als 6 %iger Kleister)

## B) Dragees

20 mg	Substanz des Beispiels 4
20 60 mg	Kernmasse
70 mg	Verzuckerungsmasse

Die Kernmasse besteht aus 9 Teilen Maisstärke, 3 Teilen Milchzucker und 1 Teil Vinylpyrrolidon-Vinylacetat-Mischpolymerisat 25 60:40. Die Verzuckerungsmasse besteht aus 5 Teilen Rohrzucker, Teilen Maisstärke, 2 Teilen Calciumcarbonat und 1 Teil Talk. Die so hergestellten Dragees werden anschließend mit einem magensaftresistenten Überzug versehen.

30 Biologische Untersuchungen - Rezeptorbindungsstudien1) D<sub>3</sub>-Bindungstest

Für die Bindungsstudien wurden klonierte humane D<sub>3</sub>-Rezeptor-ex-35 primierende CCL 1,3 Mäusefibroblasten, erhältlich bei Res. Biochemicals Internat. One Strathmore Rd., Natick, MA 01760-2418 USA, eingesetzt.

Zellpräparation

Die D<sub>3</sub> exprimierenden Zellen wurden in RPMI-1640 mit 10 % fötalem Kälberserum (GIBCO Nr. 041-32400 N); 100 E/ml Penicillin und 0,2 % Streptomycin (GIBCO BRL, Gaithersburg, MD, USA) vermehrt. Nach 5 48 h wurden die Zellen mit PBS gewaschen und mit 0,05 % trypsinhaltiger PBS 5 min inkubiert. Danach wurde mit Medium neutralisiert und die Zellen durch Zentrifugation bei 300 xg gesammelt. Zur Lyse der Zellen wurde kurz das Pellet mit Lysispuffer (5 mM 10 Tris-HCl, pH 7,4 mit 10 % Glycerin) gewaschen und danach in einer Konzentration von 10<sup>7</sup>-Zellen /ml Lysispuffer 30 min bei 4°C inkubiert. Die Zellen wurden bei 200 xg 10 min zentrifugiert und das Pellet in flüssigem Stickstoff gelagert.

15 Bindungstests

Für den D<sub>3</sub>-Rezeptorbindungstest wurden die Membranen in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4 mit 120 mM NaCl, 5 mM KCl, 2 mM CaCl<sub>2</sub>, 2 mM MgCl<sub>2</sub>, 10µM Quinolinol, 0,1 % Ascorbinsäure und 20 0,1 % BSA) in einer Konzentration von ca. 10<sup>6</sup> Zellen/250 µl Testansatz suspendiert und bei 30°C mit 0,1 nM <sup>125</sup>Jodsulpirid in Anwesenheit und Abwesenheit von Testsubstanz inkubiert. Die unspezifische Bindung wurde mit 10<sup>-6</sup>M Spiperon bestimmt.

25 Nach 60 min wurde der freie und der gebundene Radioligand durch Filtration über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Skatron, Lier, Norwegen) getrennt und die Filter mit eiskaltem Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 30 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der K<sub>i</sub>-Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND.

2) D<sub>2</sub>-Bindungstest  
Membranpräparationen

a) Nucleus caudatus (Rind)

5 Nucleus caudatus wurde aus Rinderhirn entfernt und in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurde das Material zerkleinert und in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Evehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 3000 x g 15 Minuten (4°C) zentrifugiert und der resultierende Überstand einer weiteren 15minütigen Zentrifugation bei 10  
40000 x g unterworfen. Danach wurde der Rückstand zweimal mit 50 mM Tris-HCl, pH 7,4 durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Die Membranen wurden bis zum Gebrauch in flüssigem N<sub>2</sub> gelagert.

b) Striatum (Ratte)

Striati von Sprague-Dawley Ratten wurden in eiskalter 0,32 M Saccharose-Lösung gewaschen. Nach Gewichtsbestimmung wurden die Hirnteile in 5 - 10 Volumen Saccharose-Lösung mit einem Potter-Elvehjem Homogenisator (500 U/min) homogenisiert. Das Homogenat wurde bei 40000 x g 10 Minuten (4°C) zentrifugiert, danach wurde der Rückstand mit 50 mM Tris-HCl, 0,1 mM EDTA und 0,01 % Ascorbinsäure (pH 7,4) mehrmals durch Resuspension und Zentrifugation gewaschen. Der gewaschene Rückstand wurde mit dem obengenannten Puffer resuspendiert und 20 Minuten bei 37°C inkubiert (zwecks Abbau des endogenen Dopamins). Anschließend wurden die Membranen zweimal mit Puffer gewaschen und in Portionen in flüssigem Stickstoff eingefroren. Die Membranpräparation war maximal 1  
30 Woche stabil.

Bindungstesta)  $^3\text{H}$ -Spiperon ( $\text{D}_2\text{low}$ )

Nucleus caudatus-Membranen wurden in Inkubationspuffer (mM: Tris-HCl 50, NaCl 120, KCl 5,  $\text{MgCl}_2$  1,  $\text{CaCl}_2$  2, pH 7,4) aufgenommen. Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt:

- Totale Bindung: 400  $\mu\text{g}$  Membranen + 0,2 nmol/l  $^3\text{H}$ -Spiperon (Du Pont de Nemours, NET-565).
- Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 10  $\mu\text{M}$  (+)-Butaclamol.
- Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.

Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 mM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

Die Bestimmung der  $K_i$ -Werte erfolgte über nichtlineare Regressionsanalyse mit dem Programm LIGAND oder durch Umrechnung der  $\text{IC}_{50}$ -werte mit Hilfe der Formel von Cheng und Prusoff.

b)  $^3\text{H}$ -ADTN ( $\text{D}_2\text{high}$ )

Striatummembranen wurden in Inkubationspuffer (50 mM Tris-HCl, pH 7,4, 1 mM  $\text{MnCl}_2$  und 0,1 % Ascorbinsäure) aufgenommen.

Verschiedene Ansätze von je 1 ml wurden hergestellt.

- Totale Bindung: 300  $\mu\text{g}$  Naßgewicht + 1 nM  $^3\text{H}$ -ADTN (Du Pont de Nemours, Kundensynthese) + 100 nM SCH 23390 (Belegung von D1-Rezeptoren).

- Unspezifische Bindung: wie Ansätze für totale Bindung + 50 nM Spiperon.
  
  - Prüfsubstanz: wie Ansätze für totale Bindung + steigende Konzentrationen von Prüfsubstanz.
- 5

Nach erfolgter Inkubation bei 25°C für 60 Minuten wurden die Ansätze über GF/B Glasfaserfilter (Whatman, England) an einem Skatron-Zellsammler (Fa. Zinsser, Frankfurt) filtriert und die Filter mit eiskaltem 50 nM Tris-HCl-Puffer, pH 7,4 gewaschen. Die auf den Filtern gesammelte Radioaktivität wurde mit einem Packard 2200 CA Flüssigkeitszintillationszähler quantifiziert.

10

15 Die Auswertung erfolgte wie unter a).

Die erfindungsgemäßen Verbindungen zeigen in diesen Tests sehr gute Affinitäten und hohe Selektivitäten gegenüber dem D<sub>3</sub>-Rezeptor. Die erhaltenen Werte sind für repräsentative Verbindungen in 20 der nachfolgenden Tabelle 9 zusammengestellt.

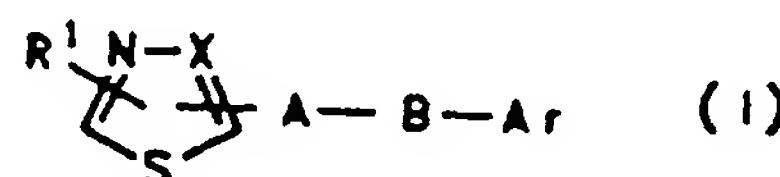
Tabelle 9  
Rezeptorbindung

Beisp.Nr.	D <sub>3</sub> 125 I-Sulpirid K <sub>i</sub> [nM]	D <sub>2</sub> <sup>3</sup> H-Spiperon K <sub>i</sub> [nM]	Selektivität K <sub>iD<sub>2</sub></sub> /K <sub>iD<sub>3</sub></sub>
	2	1,4	65
30	13	0,6	46
	16	10,9	41
	23	6,3	36
	49	6,5	31
	51	8,3	86
	53	2,95	62
35	56	27,0	50
	58	1,7	70
			132

Patentansprüche

1. Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel I:

10



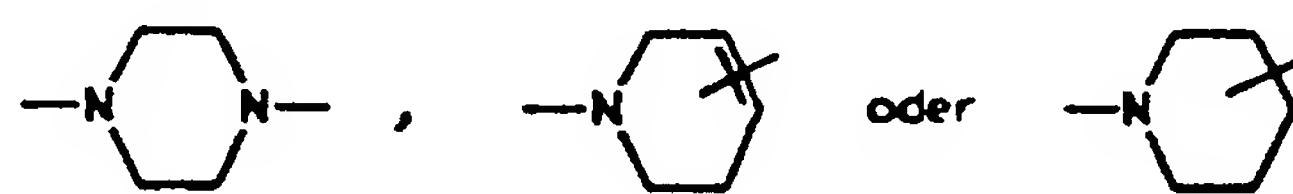
worin

15 A für eine geradkettige oder verzweigte C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO, COO, OCO, und einer Doppel- oder Dreifachbindung,

20

B für einen Rest der Formel steht:

25



30 R<sup>1</sup> für H, Halogen, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, OR<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

35

R<sup>2</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl steht;

R<sup>3</sup> die für R<sup>2</sup> angegebenen Bedeutungen besitzt oder für COR<sup>2</sup> oder CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup> steht;

x für N oder CR<sup>4</sup> steht, wobei R<sup>4</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl, das gegebenenfalls durch Halogen, CF<sub>3</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkoxy substituiert ist, steht;

5

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls ein bis vier Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, OR<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinyl, Halogen, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, SR<sup>2</sup>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub> oder CF<sub>3</sub> und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

sowie der Salze davon mit physiologisch verträglichen Säuren zur Herstellung eines pharmazeutischen Mittels zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-D<sub>3</sub>-Rezeptorantagonisten bzw. -agonisten ansprechen.

2. Verwendung von Thiazol- und Thiadiazolverbindungen der Formel I, worin

30 R<sup>1</sup> für H, Halogen, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, OR<sup>3</sup>, CF<sub>3</sub> oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, steht;

35

R<sup>2</sup> für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, oder Phenyl-C<sub>1</sub>-

C<sub>8</sub>-alkyl steht;

Ar für Phenyl, Pyridyl, Pyrimidyl oder Triazinyl steht, wobei Ar gegebenenfalls einen oder zwei Substituenten aufweisen kann, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, OR<sup>3</sup>, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, CN, CO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>R<sup>2</sup>, SO<sub>3</sub>R<sup>2</sup>, NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, SO<sub>2</sub>NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup>, SR<sup>2</sup>, CF<sub>3</sub>, CHF<sub>2</sub>, Phenyl, einem 5- oder 6-gliedrigen carbocyclischen, aromatischen oder nicht-aromatischen Ring und einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Ring mit 1 bis 3 Heteroatomen, die ausgewählt sind unter O, S und N, wobei der carbocyclische oder der heterocyclische Ring gegebenenfalls substituiert ist durch C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Halogen, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, OH, NO<sub>2</sub> oder CF<sub>3</sub> und wobei Ar gegebenenfalls auch mit einem carbocyclischen oder heterocyclischen Ring der oben definierten Art kondensiert sein kann,

und A, B, R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup> und X die in Anspruch 1 angegebenen Bedeutungen besitzen.

3. Verwendung nach Anspruch 1 oder 2 von Verbindungen der Formel I, worin A für C<sub>3</sub>-C<sub>14</sub>-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup> und einer Doppel- oder Dreifachbindung.

4. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 3 von Verbindungen der Formel I, worin

R<sup>1</sup> für H, OR<sup>3</sup> oder NR<sup>2</sup>R<sup>3</sup> steht, wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> unabhängig voneinander für H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Phenyl-C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-alkyl stehen,

R<sup>4</sup> für H oder C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl steht, wenn X für CR<sup>4</sup> steht,

A für C<sub>3</sub>-C<sub>12</sub>-Alkylen steht, das gegebenenfalls wenigstens eine Gruppe umfaßt, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup> und einer Doppel- oder Dreifachbindung;

5

Ar für Phenyl, Pyrimidinyl oder Pyridyl steht, das gegebenenfalls einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, das gegebenenfalls durch OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl oder Halogen substituiert ist, Phenyl, Naphthyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, einem 5- oder 6-gliedrigen heterocyclischen aromatischen oder nicht-aromatischen Rest mit 1 bis 3 Heteroatomen, ausgewählt unter O, N und S, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Halogen, NO<sub>2</sub>, CN, OR<sup>3</sup> oder SR<sup>2</sup> steht, wobei R<sup>2</sup> und R<sup>3</sup> die oben angegebenen Bedeutungen besitzen.

10

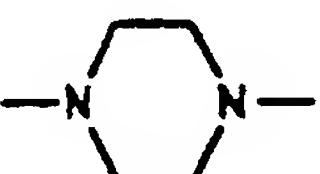
15

20

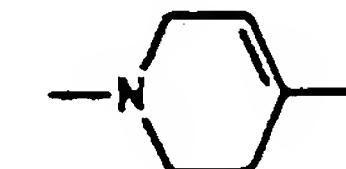
5. Verwendung nach Anspruch 4 von Verbindungen der Formel I, worin

B

für



oder



steht.

25

6. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche von Verbindungen der Formel I, worin

30

Ar für Phenyl steht, das einen, zwei, drei oder vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, Halogen, NO<sub>2</sub>, CN, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, SH und SC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl.

7. Verwendung nach Anspruch 6, wobei Ar einen oder zwei Substituenten aufweist, die in 3- bzw. 3,5-Position stehen.

35

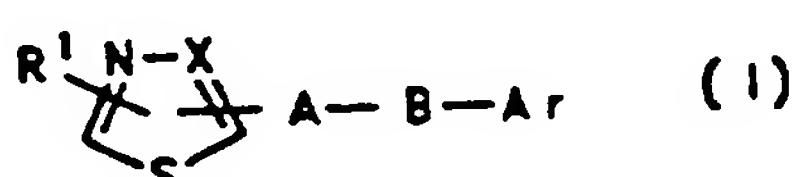
8. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyrimidinyl steht, das ein bis drei Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander

ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub> und Halogen.

5 9. Verwendung nach einem der Ansprüche 1 bis 5 von Verbindungen der Formel I, worin Ar für Pyridinyl steht, das ein bis vier Substituenten aufweist, die unabhängig voneinander ausgewählt sind unter H, C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkenyl, C<sub>2</sub>-C<sub>8</sub>-Alkinyl, Phenyl, Naphthyl, Pyrrolyl, OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>-Alkyl, CHF<sub>2</sub>, CF<sub>3</sub>, CN und Halogen.

10 10. Verwendung nach einem der vorhergehenden Ansprüche von Verbindungen der Formel I, worin X für N steht.

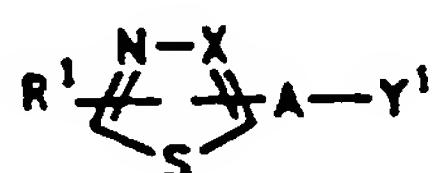
15 11. Verbindungen der Formel I:



20 worin A für eine geradkettige oder verzweigte C<sub>7</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylengruppe steht, die gegebenenfalls eine Gruppe umfassen kann, die ausgewählt ist unter O, S, NR<sup>3</sup>, CONR<sup>3</sup>, NR<sup>3</sup>CO, COO, OCO und einer Doppel- oder Dreifachbindung, und R<sup>1</sup>, R<sup>2</sup>, R<sup>3</sup>, B und Ar die in den Ansprüchen 1, 2 und 4 bis 10 angegebenen Bedeutungen besitzen.

25 12. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen nach Anspruch 11, dadurch gekennzeichnet, daß

30 i) eine Verbindung der allgemeinen Formel II:



35 worin Y¹ für eine übliche Abgangsgruppe steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III:

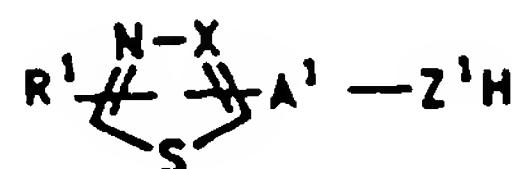
H - B - Ar

umsetzt;

5           ii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A  
ein Sauerstoff- oder Schwefelatom oder NR<sup>3</sup> umfaßt:

a) einer Verbindung der allgemeinen Formel IV:

10



15           worin Z¹ für O, S oder NR<sup>3</sup> steht und A¹ für C<sub>0</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel VI

y¹ - A<sup>2</sup> - B - Ar

20

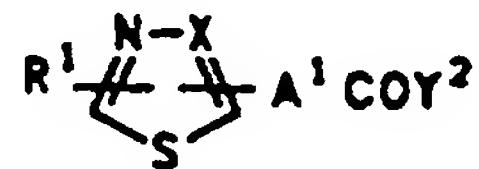
worin y¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt und A<sup>2</sup> für C<sub>1</sub>-C<sub>18</sub>-Alkylen steht, wobei A¹ und A<sup>2</sup> zusammen 7 bis 18 Kohlenstoffatome aufweisen, umsetzt;

25

iii) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A die Gruppe COO oder CONR<sup>3</sup> umfaßt:

a) eine Verbindung der allgemeinen Formel VII:

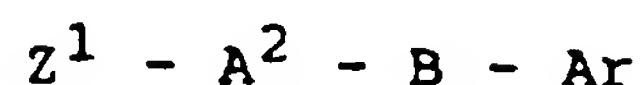
30



35

worin Y² für OH, OC<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>-Alkyl, Cl oder zusammen mit CO für eine aktivierte Carboxylgruppe steht, und A¹ die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,

mit einer Verbindung der Formel VIII:



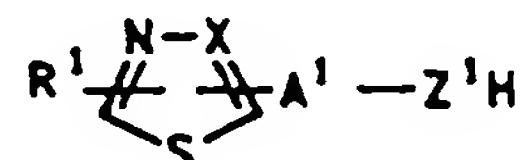
5

worin  $A^2$  die oben angegebenen Bedeutungen besitzt,  
und  $z^1$  für OH oder  $NHR^3$  steht, umsetzt,

10 iv) zur Herstellung einer Verbindung der Formel I, worin A  
die Gruppe  $OCO$  oder  $NR^3CO$  umfaßt:

a) eine Verbindung der Formel IV

15



20 worin  $z^1$  für O oder  $NR^3$  steht, mit einer Verbin-  
dung der Formel X:



25 worin  $A^2$  und  $y^2$  die oben angegebenen Bedeutungen  
besitzen, umsetzt, wobei  $R^1$ ,  $R^2$ , A, B und Ar die  
in Anspruch 7 angegebenen Bedeutungen besitzen.

30 13. Pharmazeutisches Mittel, enthaltend mindestens eine Verbin-  
dung der Formel I nach Anspruch 11, gegebenenfalls zusammen  
mit physiologisch akzeptablen Trägern und/oder Hilfsstoffen.

35 14. Verfahren zur Behandlung von Erkrankungen, die auf Dopamin-  
 $D_3$ -Rezeptorliganden ansprechen, wobei man einer Person, die  
einer derartigen Behandlung bedarf, eine wirksame Menge  
einer wie in einem der Ansprüche 1 bis 11 definierten  
Verbindung verabreicht.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No

PCT/EP 95/02783

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
 IPC 6 A61K31/435 A61K31/44 A61K31/445

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO,A,92 22540 (BASF AG) 23 December 1992 cited in the application see the whole document ---	1-14
A	WO,A,92 22542 (BASF AG) 23 December 1992 cited in the application see the whole document ---	1-14
A	WO,A,92 22541 (BASF AG) 23 December 1992 cited in the application see the whole document ---	1-14



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents :

- 'A' document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- 'E' earlier document but published on or after the international filing date
- 'L' document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- 'O' document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- 'P' document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- 'T' later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- 'X' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- 'Y' document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- '&' document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 September 1995

Date of mailing of the international search report

10.11.95

## Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.O. 5818 Patentlaan 2  
 NL - 2280 HV Rijswijk  
 Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
 Fax (+31-70) 340-3016

## Authorized officer

Mair, J

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No PCT/EP 95/02783
---

## C(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	THE JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, vol. 34, no. 6, 1991 pages 1860-1866, LOWE, J.A. ET AL '1-Naphthylpiperazine derivatives as potential atypical antipsychotic agents' see compounds 8 & 11 ---	1-14
X A	EP,A,0 409 048 (BASF AG) 23 January 1991  see the whole document in particular page 6, line 39 ---	1,2,4-9 11-14
X	EP,A,0 345 533 (WARNER LAMBERT CO) 13 December 1989	1,2,4-9 11-14
A	see the whole document ---	
X	GB,A,1 149 110 (MERCK AG) 16 April 1969	1,2,4,5, 7-9 11-14
A	see the whole document ---	
X	WO,A,92 07831 (WARNER LAMBERT CO) 14 May 1992	1,2,4-7 11-14
A	see claims 8-12 ---	
A	EP,A,0 282 133 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 14 September 1988 see the whole document in particular compounds 67 and 72; page 41, lines 34-35; page 42, table 1 ---	1-14
A	EP,A,0 356 333 (SANOFI SA) 28 February 1990 see the whole document -----	1-14

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

**PCT/EP 95/02783****Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1.  Claims Nos.: because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
  
2.  Claims Nos.: 1-14 because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:  
Due to the large number of compounds theoretically defined by formula I in claims 1 and 11, the search had to be limited for reasons of economy. The search was confined to the compounds illustrated with examples and to the inventive concept.
  
3.  Claims Nos.: because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1.  As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
  
2.  As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
  
3.  As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
  
  
4.  No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

**Remark on Protest**  

The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

No protest accompanied the payment of additional search fees.

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Intern'l Application No

PCT/EP 95/02783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9222540	23-12-92	DE-A- 4119756 CA-A- 2111439 EP-A- 0589903 JP-T- 6508112 US-A- 5418235	17-12-92 23-12-92 06-04-94 14-09-94 23-05-95
-----			
WO-A-9222542	23-12-92	DE-A- 4119758 CA-A- 2111442 EP-A- 0596891 JP-T- 6507887 US-A- 5401743	17-12-92 23-12-92 18-05-94 08-09-94 28-03-95
-----			
WO-A-9222541	23-12-92	DE-A- 4119755 CA-A- 2111440 EP-A- 0592453 JP-T- 6510983 US-A- 5424312	17-12-92 23-12-92 20-04-94 08-12-94 13-06-95
-----			
EP-A-0409048	23-01-91	DE-A- 3923675 AT-T- 116972 CA-A- 2020288 DE-D- 59008226 JP-A- 3052877 US-A- 5071864	24-01-91 15-01-95 19-01-91 23-02-95 07-03-91 10-12-91
-----			
EP-A-0345533	13-12-89	US-A- 4935424 AU-B- 3742789 WO-A- 8911476	19-06-90 12-12-89 30-11-89
-----			
GB-A-1149110		DE-A- 1695410 FR-M- 7405 NL-A- 6804594	08-04-71 03-11-69 21-10-68
-----			
WO-A-9207831	14-05-92	US-A- 5273977 AU-A- 9123191 EP-A- 0556332 JP-T- 6501952	28-12-93 26-05-92 25-08-93 03-03-94
-----			
EP-A-0282133	14-09-88	AU-B- 593720 AU-B- 1270288	15-02-90 08-09-88

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

Int'l Application No

PCT/EP 95/02783

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0282133		CA-A- 1266048 CN-B- 1026588 DE-A- 3882556 DE-T- 3882556 ES-T- 2059489 FI-B- 93728 IE-B- 61595 JP-A- 63301879 SU-A- 1637663 US-A- 4943580	20-02-90 16-11-94 02-09-93 18-11-93 16-11-94 15-02-95 16-11-94 08-12-88 23-03-91 24-07-90
EP-A-0356333	28-02-90	FR-A- 2636628 JP-A- 2108679 US-A- 5086053	23-03-90 20-04-90 04-02-92

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. Aktenzeichen

PCT/EP 95/02783

A. Klassifizierung des Anmeldungsgegenstandes  
 IPK 6 A61K31/435 A61K31/44 A61K31/445

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

## B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprässtoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole)

IPK 6 A61K

Recherchierte aber nicht zum Mindestprässtoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwandte Suchbegriffe)

## C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WO,A,92 22540 (BASF AG) 23.Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-14
A	WO,A,92 22542 (BASF AG) 23.Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-14
A	WO,A,92 22541 (BASF AG) 23.Dezember 1992 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-14

<input checked="" type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen	<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentsfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : *A* Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist *E* älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist *L* Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie zugeführt) *O* Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht *P* Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist	*T* Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist *X* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden *Y* Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erforderlicher Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung getroffen wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist *&* Veröffentlichung, die Mitglied einer Patentsfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche	Abgedecktes Datum des internationalen Recherchenberichts
26. September 1995	10. 11. 95

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentanlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax (+ 31-70) 340-3016	Bevollmächtigter Bediensteter Mair, J
--	--

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Int. sales Altenzeichen

PCT/EP 95/02783

## C.(Fortszung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	THE JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, Bd. 34, Nr. 6, 1991 Seiten 1860-1866, LOWE, J.A. ET AL '1-Naphthylpiperazine derivatives as potential atypical antipsychotic agents' siehe Verbindungen 8 & 11 ---	1-14
X A	EP,A,0 409 048 (BASF AG) 23.Januar 1991 siehe das ganze Dokument insbesondere Seite 6, Zeile 39 ---	1,2,4-9 11-14
X A	EP,A,0 345 533 (WARNER LAMBERT CO) 13.Dezember 1989 siehe das ganze Dokument ---	1,2,4-9 11-14
X A	GB,A,1 149 110 (MERCK AG) 16.April 1969 siehe das ganze Dokument ---	1,2,4,5, 7-9 11-14
X A	WO,A,92 07831 (WARNER LAMBERT CO) 14.Mai 1992 siehe Ansprüche 8-12 ---	1,2,4-7 11-14
A	EP,A,0 282 133 (JANSSEN PHARMACEUTICA NV) 14.September 1988 siehe das ganze Dokument insbesondere Verbindungen 67 & 72; Seite 41, Zeile 34-35; Seite 42, Tabelle 1 ----	1-14
A	EP,A,0 356 333 (SANOFI SA) 28.Februar 1990 siehe das ganze Dokument -----	1-14

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

## Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt I auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1.  Ansprüche Nr. weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2.  Ansprüche Nr. 1-14 weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich  
Wegen der grossen Zahl der Verbindungen, die die Formel in Ansprüchen 1 und 11 theoretisch definiert, musste die Recherche aus ökologischen Gründen ein geschränkt werden. Die Recherche beschränkte sich auf die durch Beispiele erläuterten Verbindungen und den erforderlichen Gedanken.
3.  Ansprüche Nr. weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

## Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1.  Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2.  Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchengebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3.  Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4.  Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchengebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 95/02783

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung	
WO-A-9222540	23-12-92	DE-A- 4119756 CA-A- 2111439 EP-A- 0589903 JP-T- 6508112 US-A- 5418235	17-12-92 23-12-92 06-04-94 14-09-94 23-05-95	
WO-A-9222542	23-12-92	DE-A- 4119758 CA-A- 2111442 EP-A- 0596891 JP-T- 6507887 US-A- 5401743	17-12-92 23-12-92 18-05-94 08-09-94 28-03-95	
WO-A-9222541	23-12-92	DE-A- 4119755 CA-A- 2111440 EP-A- 0592453 JP-T- 6510983 US-A- 5424312	17-12-92 23-12-92 20-04-94 08-12-94 13-06-95	
EP-A-0409048	23-01-91	DE-A- 3923675 AT-T- 116972 CA-A- 2020288 DE-D- 59008226 JP-A- 3052877 US-A- 5071864	24-01-91 15-01-95 19-01-91 23-02-95 07-03-91 10-12-91	
EP-A-0345533	13-12-89	US-A- 4935424 AU-B- 3742789 WO-A- 8911476	19-06-90 12-12-89 30-11-89	
GB-A-1149110		DE-A- 1695410 FR-M- 7405 NL-A- 6804594	08-04-71 03-11-69 21-10-68	
WO-A-9207831	14-05-92	US-A- 5273977 AU-A- 9123191 EP-A- 0556332 JP-T- 6501952	28-12-93 26-05-92 25-08-93 03-03-94	
EP-A-0282133	14-09-88	AU-B- 593720 AU-B- 1270288	15-02-90 08-09-88	

## INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Inten. Aktenzeichen

PCT/EP 95/02783

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0282133		CA-A- 1266048 CN-B- 1026588 DE-A- 3882556 DE-T- 3882556 ES-T- 2059489 FI-B- 93728 IE-B- 61595 JP-A- 63301879 SU-A- 1637663 US-A- 4943580	20-02-90 16-11-94 02-09-93 18-11-93 16-11-94 15-02-95 16-11-94 08-12-88 23-03-91 24-07-90
EP-A-0356333	28-02-90	FR-A- 2636628 JP-A- 2108679 US-A- 5086053	23-03-90 20-04-90 04-02-92